

Warszawa, dnia 30. czerwca 2025 r.

Novartis Poland Sp. z o.o.ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa**Szanowny Pan**
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa**Dotyczy pisma: OT.423.1.33.2025.03.BLu**

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, Lutetii (¹⁷⁷Lu) vipivotidi tetraxetanum**, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol, GTIN: 05909991502836, w ramach istniejącego programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

1. Uwagi dot. aktualności analiz (§ 2 Rozporządzenia):

Analiza nie uwzględnia finansowania denosumabu (w ramieniu interwencji i komparatora) w ramach programu lekowego B.134 ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM PROCESEM NOWOTWOROWYM OBEJMUJĄCYM KOŚCI Z ZASTOSOWANIEM DENOSUMABU (ICD-10: C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0) – w analizie uwzględniono wyłącznie kwas zoledronowy.

Odpowiedź: Informacje nt. finansowania denosumabu zostały uzupełnione w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Denosumab, finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.134, jest zarejestrowany do zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową obejmującą kości, w tym również u pacjentów z mCRPC (ICD-10: C61). Wskazanie to dotyczy jednak wyłącznie pacjentów z przerzutami kostnymi, u których występują przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów, takich jak kwas zoledronowy.

Denosumab jest przeciwciałem monoklonalnym, którego mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności osteoklastów – komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Ogranicza to jego skuteczność przede wszystkim do leczenia przerzutów osteolitycznych. W przypadku raka gruczołu krokowego dominującą formą przerzutów są zmiany osteoblastyczne (kośćciotwórcze), co może ograniczać kliniczne znaczenie denosumabu w tej populacji.

Z tych względów, mimo finansowania w ramach programu lekowego, denosumab nie został uwzględniony jako komparator (część najlepszej terapii wspomagającej – BSC) dla terapii

systemowej o działaniu przeciwnowotworowym, jaką jest ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. W analizie zastosowano jako przedstawiciela leczenia wspomagającego kwas zoledronowy – lek powszechnie stosowany w tej populacji oraz stanowiący standard terapii pierwszego wyboru.

Co istotne, w toku spotkań grupy doradczej z udziałem ekspertów klinicznych w 2023 i 2025 roku, wśród elementów leczenia wspomagającego jednoznacznie wskazywano kwas zoledronowy jako powszechnie stosowany w praktyce. Denosumab nie był wskazywany przez uczestników jako opcja terapeutyczna w populacji pacjentów z mCRPC, co potwierdza ograniczoną rolę tego leku w rzeczywistej praktyce klinicznej.

1. Uwagi dot. aktualności analiz (§ 2 Rozporządzenia):

Nie uwzględniono również porównania z refundowanym komparatorem – dichlorekiem radu-223, który refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii – załącznik C.98.

Odpowiedź: Dichlorek radu-223 (Rad-223) nie stanowi adekwatnego komparatora dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Uzasadnienie: Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (m.in. APCCC 2022, SNMMI 2023), ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nie zastępuje terapii Rad-223, mogą być to ścieżki terapeutyczne stosowane sekwencyjne. Mechanizmy działania obu produktów leczniczych oraz populacje docelowe istotnie się różnią, co wyklucza ich traktowanie jako terapii alternatywnych.

Rad-223 jest wskazany wyłącznie u pacjentów z mCRPC z potwierdzonymi przerzutami do kości i bez obecności przerzutów trzewnych, a jego działanie ogranicza się do miejsc aktywnego kościotworzenia. Radioizotop wbudowuje się w macierz kostną, gdzie emituje promieniowanie alfa o krótkim zasięgu, pośrednio niszcząc komórki nowotworowe w otoczeniu przerzutów kostnych. W związku z tym zastosowanie Rad-223 ograniczone jest do wąsko zdefiniowanej podpopulacji pacjentów oraz do leczenia objawowego ukierunkowanego wyłącznie na przerzuty do kości.

Z kolei ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest terapią celowaną, wiążącą się z antygenem PSMA obecnym na powierzchni komórek nowotworowych, niezależnie od ich lokalizacji. Mechanizm ten umożliwia bezpośrednie niszczenie komórek nowotworowych zarówno w ogniskach kostnych, jak i w przerzutach do węzłów chłonnych czy narządów trzewnych. Terapia ta ma tym samym szerszy zasięg działania biologicznego i może być stosowana u pacjentów z bardziej zaawansowaną postacią choroby.

W toku prac nad niniejszą odpowiedzią uzyskano opinie pięciu ekspertów klinicznych na temat potencjalnej zamienności obu terapii. Eksperci jednoznacznie wskazali, że Rad-223 i ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nie stanowią terapii konkurencyjnych ani terapeutycznie równoważnych. Różnice w zakresie wskazań, mechanizmów działania i populacji pacjentów uzasadniają odrębne pozycjonowanie tych interwencji w schemacie leczenia mCRPC. Opinie ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Opinie ekspertów klinicznych: Czy w miejsce Pluvicto w procesie terapeutycznym można zamiennie zastosować dichlorek radu?
Zachowano pisownię oryginalną (dane poufne)

Opinia	
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński Kierownik Kliniki Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie	
Odpowiedź: „nie można ze względu na różne wskazania do stosowania. Stosowanie Xofigo nie jest możliwe w przypadku przerzutów trzewnych, co jest możliwe w przypadku leczenia z użyciem radiofarmaceutyku Pluvicto.” W charakterystyce produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu – 223) podane jest: "Produkt leczniczy Xofigo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych". A w charakterystyce produktu leczniczego Pluvicto (z Lu-177) nie ma tego ograniczenia: „Produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. prostate-specific membrane antigen, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach (patrz punkt 5.1).”	
dr hab. n. med. Bogdan Małkowski prof. UMK Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy	
Odpowiedź: „nie można. Xofigo - Dichlorek Radu jest izotopem o powinowactwie wyłącznie do pobudzonego przerzutem układu kostnego. Nie powinien mieć zastosowania w sytuacjach w których obok przerzutów nowotworu do układu kostnego współistnieją również przerzuty do tkanek miękkich: węzły chłonne, wątroba, płuca itd. Mechanizm wiązania z ogniskiem nowotworu jest również odmienny. Xofigo gromadzi się w pobudzonej przez nowotwór tkance kostnej w odróżnieniu od PSMA - Pluvicto gromadzącego się na powierzchni komórek przerzutu nowotworu. Czyli, Xofigo gromadzi się w otoczeniu przerzutu nowotworowego do kości natomiast Pluvicto bezpośrednio na powierzchni komórek tworzących ten przerzut. Izotopem stanowiącym o właściwościach leczniczych w przypadku Pluvicto jest Lutet 177 [¹⁷⁷ Lu] w przypadku Xofigo 223 Ra [223Ra]. Rad jest alfa-emiterem - czyli izotopem który w wyniku rozpadu emituje wysokoenergetyczne protony o krótkim zasięgu, natomiast ¹⁷⁷ Lu emituje cząstki beta ujemne o dłuższym zasięgu lecz niższej energii. Badaniami stanowiącymi „przepustkę” do leczenia za pomocą Xofigo jest scyntygrafia układu kostnego oraz badania obrazowe wykluczające przerzuty do tkanek miękkich badaniem do kwalifikacji do leczenia Pluvicto PET za pomocą PSMA”	
dr n. med. Paweł Nurzyński Kierownik Oddziału Onkologii, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	
„Rad 223(Xofigo) -alfa emitier jest preparatem stosowanym monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Podstawową metodą diagnostyczną do kwalifikacji do terapii jest scyntygrafia kości. Preparat ten naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości, poprzez tworzenie kompleksów z minerałem kostnym -hydroksyapatytem. Wysoce liniowy transfer energii emitatorów alfa (80 keV/μm) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do jego skuteczności. (¹⁷⁷ Lu) wipiwotyd-tetraksetanu(Pluvicto) – beta emitier jest preparatem w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR) stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. prostate-specific membrane antigen, PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach. Podstawową metodą diagnostyczną do kwalifikacji do terapii jest PET- PSMA . Mechnizm działania radionuklidu lutet-177, powiązanego z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezbłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki. Oba preparaty znacząco różnią się mechanizmem działania (rad 223- alfa-emiter i Lu-177- beta-emiter), lokalizacją działania (rad -223 – hydroksyapatyt , Lu 177- błona komórkowa) jaki i grupą pacjentów dla których skierowana jest ta terapia (rad -223 – przerzuty do kości , Lu 177- PSMA „ dodatnie „ przerzuty w każdej lokalizacji) .”	
dr hab. Wojciech Cytawa Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej, Gdański Uniwersytet Medyczny	
Odpowiedź: „Zarówno dichlorek radu-223 (Xofigo) jak i preparat ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (Pluvicto) to radiofarmaceutyki, które stosuje się u pacjentów z rozsiały opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer). Jednakże, mechanizm oddziaływania, jak i sposób gromadzenia się w miejscach chorobowo zmienionych obydwu preparatów leczniczych różni się zasadniczo. 1. Rad jest analogiem wapnia, a zatem jego promieniotwórczy izotop 223Ra (emiter promieniowania alfa, czas półrozpadu 11,4 dni) wykazuje powinowactwo do tkanki kostnej, z intensywnością wychwytu proporcjonalną do nasilenia obrotu kostnego. Przerzuty do kości raka prostaty w większości przypadków wykazują silnie wzmożony obrót kostny (mają charakter osteoblastyczny), a zatem podanie	

Opinia
preparatu Xofigo powoduje dostarczenie źródła promieniowania alfa w pobliże przerzutów kostnych i poprzez ich napromienienie niszczenie komórek nowotworowych tych przerzutów. Skuteczność Xofigo udowodniono m.in. w badaniu klinicznym ALSYMPCA (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie III fazy, Parker i wsp. NEJM, 2013, https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755). Ograniczeniem radu-223 jest jednak jego brak oddziaływania na pozostałe ogniska raka prostaty, tj. na guz pierwotny, przerzuty do węzłów chłonnych oraz przerzuty do narządów miękkich, ponieważ nie wykazuje on wychwyty w tych zmianach. Z tego powodu przeciwwskazaniem do podania Xofigo jest obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub do narządów miękkich, np. wątroby lub płuc, która dotyczy nawet 25% chorych. 2. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest małowcząsteczkowym ligandem receptorów błonowych PSMA (prostate-specific membrane antigen) występujących z dużą ekspresją na powierzchni komórek raka prostaty oraz komórek przerzutów tego nowotworu, przy stosunkowo niskiej ekspresji na powierzchni komórek prawidłowego gruczołu krokowego. Lutet-177 jest emitorem promieniowania beta(-) (czas półrozpadu 6,7 dni), które jest dostarczane do ognisk raka prostaty po dożylnym podaniu preparatu Pluvicto, zarówno do guza pierwotnego (jeśli nie został usunięty lub napromieniony), do przerzutów do kości oraz do przerzutów do innych struktur, niezależnie od ich lokalizacji. Skuteczność Pluvicto została potwierdzona w kilku badaniach klinicznych: - TheraP (wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie II fazy, Hofman i wsp. 2021, Lancet, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3), - VISION (prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, Sartor i wsp. 2021, DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322) - ENZA-p (otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie II fazy, Emmett i wsp. Lancet Oncol, 2025, https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00135-9). Podsumowując, Xofigo to radiofarmaceutyk będący emitorem promieniowania alfa, który znajduje zastosowanie u pacjentów z mCRPC, z obecnością przerzutów wyłącznie do kości, ponieważ nie oddziałuje na przerzuty zlokalizowane w innych narządach lub węzłach chłonnych. Natomiast, Pluvicto, to radiofarmaceutyk, który jest beta(-) emitorem, o szerszym zastosowaniu, ponieważ oddziałuje na ogniska raka prostaty, niezależnie od ich lokalizacji."
dr n. med. Łukasz Hajac Onkolog kliniczny oraz specjalista medycyny paliatywnej, Dolnośląskie Centrum Onkologii Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu „Terapia Pluvicto jest stosowana w innym, dużo szerszym zakresie niż dichlorek radu, mimo, że obydwie terapie są paliatywnym leczeniem radioizotopowym w raku prostaty. Przede wszystkim, pacjenci w zaawansowanym stadium rozwijają przerzuty nie tylko do kości, w których zastosowanie ma dichlorek radu, ale wielu z nich w terapiach kolejnej linii ma już zajęcie innych narządów odległych, m. in. wątroby. Ilość takich chorych wraz z coraz skuteczniejszym i szerzej stosowanym leczeniem wcześniejszych linii wzrasta obecnie. W tym przypadku zastosowanie ma tylko Pluvicto, alternatywą nie jest tu dichlorek radu. Zgodnie z kolejnymi doniesieniami prawdopodobnie leczenie to będzie przesuwane do wcześniejszych linii, szczególnie w rozsiewie narządowym z uwagi na jego skuteczność przy stosunkowo niskiej toksyczności szpikowej, umożliwiającej podjęcie kolejnych linii leczenia po tej terapii. Uważam, że to przyszłościowa i bardzo wartościowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem prostaty, dla których dzisiaj za bardzo nie ma lepszych alternatyw terapeutycznych."

2. W ramach analizy klinicznej (AKL)

1) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W zapisach programu lekowego znajdują się dodatkowe kryteria kwalifikacji do leczenia, nieuwzględnione w kryteriach włączenia PICOS, jak kryterium dot. stanu sprawności według skali ECOG, które w programie lekowym obejmuje pacjentów ze stanem sprawności na poziomie 0-2, gdy w kryteriach PIOCS nie uwzględniono takiego kryterium

Odpowiedź: Zgadamy się, że przegląd systematyczny przeprowadzono w populacji szerszej niż bezpośrednio określona we wniosku refundacyjnym. Kryteria kwalifikacji do przeglądu (PICOS) zostały jednak celowo zdefiniowane w sposób umożliwiający identyfikację wszystkich dostępnych i istotnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

ocenianej interwencji – niezależnie od wtórnych kryteriów różnicujących populację, takich jak stan sprawności wg skali ECOG.

Celem takiego podejścia było zapewnienie kompletności danych i uniknięcie ryzyka pominięcia wartościowych wyników badań klinicznych. Należy przy tym podkreślić, że główne badanie rejestracyjne – VISION (NCT03511664) – spełniało kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie i stanowi bezpośrednią podstawę dla definicji populacji zawartej w przedłożonym projekcie programu lekowego. W praktyce kryteria programu lekowego (w tym ECOG) zostały oparte na tym badaniu, co zapewnia spójność pomiędzy dowodami klinicznymi a populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym.

2. W ramach analizy klinicznej (AKL)

2) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Kryteria PICOS określają interwencję jako „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”, natomiast w brzmieniu uzgodnionego programu lekowego nie znajduje się stwierdzenia o stosowaniu produktu lekowego w leczeniu skojarzonym.

Odpowiedź: W obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) znajduje się zapis o konieczności utrzymania terapii deprywacji androgenowej (ADT) – *u pacjentów, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, należy kontynuować supresję androgenową za pomocą agonistów lub antagonistów LHRH*. Zapis ten dotyczy całego programu i nie był modyfikowany w ramach propozycji jego rozszerzenia o ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Z tego względu interwencja zdefiniowana w przeglądzie systematycznym jako „¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z ADT (z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego)” jest zgodna z rzeczywistym schematem terapeutycznym oraz zapisami obowiązującego programu lekowego. Uwzględnienie ADT w definicji interwencji w ramach PICOS wynika z potrzeby zachowania zgodności z codzienną praktyką kliniczną i nie stanowi rozszerzenia ani zmiany wobec charakterystyki wnioskowanej technologii.

2. W ramach analizy klinicznej (AKL)

3) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)

Zidentyfikowano sześć badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy (...)

Odpowiedź: Analiza kliniczna została uzupełniona o badania, które spełniły kryteria PICOS. Uzasadnienia włączenia, bądź wykluczenia publikacji wymienionych w piśmie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.

Lista publikacji wskazana przez Analityków Agencji – kolorem zielonym oznaczono publikacje spełniające kryteria włączenia

Lp.	Autor i rok	Uzasadnienie	Referencja
1.	Almeida 2025	Publikacja pełnotekstowa, w której przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego. Badanie nie spełnia kryteriów włączenia ze względu na niezgodną populację (pacjenci z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy: a) otrzymali uprzednio ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T lub ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 i nie byli leczeni chemioterapią opartą na taksanach lub b) byli uprzednio leczeni chemioterapią opartą na taksanach i nie stosowali leczenia ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T lub ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617).	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 52, nr 3 (2025): 936EP – 954. https://doi.org/10.1007/s00259-024-06932-2 .
2.	Ciccarese 2025	Publikacja pełnotekstowa, w której przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego. Publikację uzupełniono w ramach analizy klinicznej.	Targeted Oncology 20, nr 1 (2025): 103EP – 112. https://doi.org/10.1007/s11523-024-01117-1 .
3.	Emmett 2025	Publikacja pełnotekstowa, w której przedstawiono wyniki randomizowanego badania ENZA-p (NCT04419402). Badanie nie spełnia kryteriów włączenia ze względu na niezgodną populację (pacjenci uprzednio nieleczeni).	Lancet Oncol. 2025 26, nr 3 (2025): 291-299. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00009-9 .
4.	Muniz 2025	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej. Publikację uzupełniono w ramach analizy klinicznej.	Journal of Clinical Oncology 43, nr Supplement 5 (2025). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.112 .
5.	Wenzel 2025	Publikacja pełnotekstowa, w której przedstawiono wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej. Badanie nie spełnia kryteriów włączenia ze względu na niezgodną interwencję (radioterapeutyk będący produktem składanym samodzielnie w laboratorium).	Journal of Nuclear Medicine 66, nr 1 (2025): 61EP – 66. https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268807 .
6.	Yazdanpanah 2025	Abstrakt konferencyjny, w którym przedstawiono wyniki randomizowanego badania VISION (NCT03511664). Publikację uzupełniono w ramach analizy klinicznej.	Journal of Clinical Oncology 43 (2025). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.121 .

2. W ramach analizy klinicznej (AKL)

4) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia)

Nie przedstawiono tabelarycznej charakterystyki dla Wu 2024 włączonego do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Odpowiedź: Ostatecznie do analizy klinicznej włączono dwie prace (Wu 2024 oraz Zhao 2025), zawierające analizy zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w rzeczywistej praktyce klinicznej. Oba opracowania opierają się na danych pochodzących z amerykańskiego systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FAERS, ang. *FDA Adverse Event Reporting System*) i zostały uwzględnione jako uzupełniające źródła danych w ramach rozdziału 6.1 poświęconego bezpieczeństwu.

Z uwagi na odmienny charakter tych analiz (opartych na bazach spontanicznych zgłoszeń AE, a nie klasycznych badaniach klinicznych), nie zostały one pierwotnie ujęte w tabelarycznym zestawieniu charakterystyk. Niemniej, zgodnie z uwagą, rozdział 6.1 został zaktualizowany i uzupełniony o tabelaryczną charakterystykę analiz Wu 2024 oraz Zhao 2025, zgodnie z wymaganiami.

2. W ramach analizy klinicznej (AKL)

5) Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit g Rozporządzenia)

Nie podano dla włączonych do przeglądu badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Odpowiedź: Do analizy klinicznej włączono 8 badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniły przyjęte kryteria włączenia. Wszystkie zidentyfikowane badania miały charakter retrospektywny – dane dotyczące leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zostały zebrane po zakończeniu leczenia, bez wcześniejszego planu analizy, jak ma to miejsce w badaniach prospektywnych.

W związku z retrospektywnym charakterem analiz, informacja o odsetku pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu przed jego zakończeniem, nie była raportowana ani możliwa do ustalenia w sposób porównywalny z badaniami prospektywnymi.

Niemniej jednak, zgodnie z sugestią, tabelaryczna charakterystyka badań rzeczywistej praktyki klinicznej została uzupełniona o wiersz „utrata z badania”, przy czym dla wszystkich analiz zaznaczono brak danych w tym zakresie.

2. W ramach analizy klinicznej (AKL)

6) Nie wskazano informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

W AKL nie wskazano informacji ze strony FDA z września 2022 roku <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>.

Odpowiedź: Analiza kliniczna została uzupełniona o informację ze strony FDA z września 2022 roku w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa (rozdział 6).

3. Przedłożone analizy nie zawierają informacji dotyczącej imion i nazwisk ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia)

W analizie ekonomicznej (pozycja w piśmiennictwie [22]) oraz analizie wpływu na budżet (pozycja w piśmiennictwie [10]) wskazano, iż analizy zostały opracowane z uwzględnieniem konsensusu

ekspertów „Spotkanie grupy doradczej w dniu 2023.01.27 oraz 2025.03.20”. Proszę o podanie imion i nazwisk ekspertów biorących udział w obu konsultacjach oraz przekazanie dokumentu opisującego finalny konsensus.

Poniżej przedstawiono dane osobowe ekspertów biorących udział w konsultacjach:

- prof. Jakub Kucharz
- prof. Paweł Wiechno
- prof. Piotr Wysocki
- dr Iwona Skoneczna
- prof. Marek Dedecjus
- prof. Anna Sowa – Staszczak

Finalny konsensus ze spotkania z dnia 20.03.2025 r. uwzględniający również wnioski ze spotkania z dnia 27.01.2023 załączono i przekazano wraz z bibliografią analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet (plik „Pluvicto_AdB_update_2025_konsensus”).

Proszę o przekazanie nieopublikowanego raportu technicznego do analizy ekonomicznej Brockbank J, Hancock H. Economic Evaluation of ¹⁷⁷Lu vipivotide tetraxetan in Progressive PSMA-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. RTI Health Solutions 2022

Raport techniczny został przekazany wraz z bibliografią do analiz (plik „0305529 mCRPC Model Final Technical Report_New Analyses (Appendix C)”).

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Analizy – w tym analiza problemu decyzyjnego, analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na budżet zostały zaktualizowane względem Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r., najnowszego komunikatu DGL (z dnia 23.05.2025 r.), danych o liczbie sprzedanych opakowań oraz obowiązujących zarządzeń Prezesa NFZ. Analiza wpływu na budżet została również zaktualizowana w oparciu o Uchwałę Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. W efekcie, zaktualizowane zostały koszty oraz oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Analizy zaktualizowane o wymienione w niniejszym dokumencie zagadnienia stanowią załączniki do niniejszego pisma i powinny być traktowane jako wersje finalne analiz, podlegające ocenie. W ramach niniejszego pisma załączono również piśmiennictwo.

W imieniu Novartis Poland Sp. z o.o.

Lista załączników do pisma:

1. Analiza efektywności klinicznej v2.0 (word, pdf) wraz z bibliografią
2. Analiza problemu decyzyjnego v2.0 (word, pdf) wraz z bibliografią
3. Analiza efektywności kosztowej v2.0 (word, pdf) wraz z plikiem obliczeniowym i bibliografią
4. Analiza wpływu na budżet v2.0 (word, pdf) wraz z plikiem obliczeniowym i bibliografią