



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Pluvicto (lutetu [ $^{177}\text{Lu}$ ] wipiwotyld-tetraksetan)  
w programie lekowym:**

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

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.33.2025

Data ukończenia: 24 lipca 2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025, poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025, poz. 907).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025, poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025, poz. 907).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025, poz. 907) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025, poz. 907).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

## Wykaz wybranych skrótów

|                                    |                                                                                                                            |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>177</sup> Lu-PSMA-617, Lu-177 | lutetu-177 wipiwotydyd-tetraksetan                                                                                         |
| ADT                                | leczenie antyandrogenne (androgen deprivation therapy)                                                                     |
| AE                                 | analiza ekonomiczna                                                                                                        |
| AEs                                | zdarzenia niepożądane (adverse events)                                                                                     |
| Agencja / AOTMiT                   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                         |
| AKL                                | analiza kliniczna                                                                                                          |
| ARPI                               | inhibitory szlaku receptora androgenowego (androgen receptor pathway inhibitors)                                           |
| AWA                                | analiza weryfikacyjna Agencji                                                                                              |
| AWB                                | analiza wpływu na budżet                                                                                                   |
| AWMSG                              | All Wales Medicines Strategy Group                                                                                         |
| BICR                               | zaślepiąca niezależna ocena centralna (blinded independent centra review)                                                  |
| BPI-SF                             | skala do oceny nasilenia bólu (Brief Pain Inventory – Short Form)                                                          |
| BSC                                | najlepsze leczenie standardowe (best standard of care)                                                                     |
| CADTH                              | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health                                                                       |
| CD                                 | cena detaliczna                                                                                                            |
| CEA                                | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)                                                                 |
| CHB                                | cena hurtowa brutto                                                                                                        |
| ChPL                               | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                       |
| CI                                 | przedział ufności (confidence interval)                                                                                    |
| CMA                                | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)                                                                 |
| CR                                 | całkowita odpowiedź na leczenie (complete response)                                                                        |
| CTH                                | chemioterapia                                                                                                              |
| CUA                                | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)                                                                       |
| CUR                                | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)                                                                     |
| CZN                                | cena zbytu netto                                                                                                           |
| DCR                                | wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)                                                                           |
| DDD                                | określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)                                                           |
| EAP                                | program rozszerzonego dostępu (expanded-access program)                                                                    |
| EMA                                | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)                                                                       |
| EQ-5D                              | kwestionariusz EQ-5D (The European Quality of Life–5 Dimensions)                                                           |
| FACT-P                             | skala do oceny jakości życia, specyficzna chorobowo dla raka prostaty (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) |
| FDA                                | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)                                                                |
| G-BA                               | Gemeinsame Bundesausschuss                                                                                                 |
| GUS                                | Główny Urząd Statystyczny                                                                                                  |
| HAS                                | Haute Autorité de Santé                                                                                                    |
| HR                                 | iloraz hazardów (hazard ratio)                                                                                             |
| HSU                                | użyteczności stanów zdrowia (health state utility)                                                                         |
| HTA                                | ocena technologii medycznych (health technology assessment)                                                                |
| ICER                               | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)                                     |
| ICUR                               | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)                                           |
| IQWiG                              | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                           |
| IS                                 | istotne statystycznie                                                                                                      |
| Komparator                         | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej                                                           |
| LDH                                | dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase)                                                                           |
| Lek                                | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025 poz. 750, z późn. zm.)  |
| LY                                 | lata życia (life years)                                                                                                    |
| mCRPC                              | przerzutowy oporny na kastrację rak prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer)                             |
| MD                                 | różnica średnich (mean difference)                                                                                         |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MZ</b>                                                | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>NCPE</b>                                              | National Centre for Pharmacoeconomics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>nd</b>                                                | nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>NFZ</b>                                               | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>NICE</b>                                              | National Institute for Health and Care Excellence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>NNH</b>                                               | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>NNT</b>                                               | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>OR</b>                                                | iloraz szans (odds ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ORR</b>                                               | ogólna odpowiedź na leczenie (overall response rate)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>OS</b>                                                | przeżycie całkowite (overall survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>PARPi</b>                                             | inhibitory PARP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>PD</b>                                                | progresja choroby                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>PFS</b>                                               | przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>PKB</b>                                               | produkt krajowy brutto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>PLC</b>                                               | placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>PO</b>                                                | poziom odpłatności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PR</b>                                                | częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>PSA</b>                                               | swoisty antygen sterczowy (prostate-specific antigen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>PSMA</b>                                              | swoisty dla stercza antygen błonowy (prostate-specific membrane antygen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>PSMA</b>                                              | antygen błonowy gruczołu krokowego (Prostate-Specific Membrane Antigen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>PSUR</b>                                              | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>QALY</b>                                              | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>RB</b>                                                | korzyść względna (relative benefit)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>RCT</b>                                               | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>RGK</b>                                               | rak gruczołu krokowego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Rozporządzenie<br/>ws. analizy<br/>weryfikacyjnej</b> | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Rozporządzenie<br/>ws. wymagań<br/>minimalnych</b>    | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| <b>rPFS</b>                                              | przeżycie wolne od progresji radiologicznej (radiographic progression free survival)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>RR</b>                                                | ryzyko względne (relative risk, risk ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>RSS</b>                                               | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>RWD</b>                                               | dane z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (real world data)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>SAE</b>                                               | ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>SD</b>                                                | odchylenie standardowe (standard deviation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>SE</b>                                                | błąd standardowy (standard error)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>SMC</b>                                               | Scottish Medicines Consortium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>SSE</b>                                               | objawowe zdarzenia w obrębie kośćca (symptomatic skeletal event)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>StD/SD</b>                                            | stabilna choroba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Technologia</b>                                       | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>TTD</b>                                               | czas do przerwania terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>UCZ</b>                                               | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>URPL</b>                                              | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Ustawa o<br/>refundacji</b>                           | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)                                                                                                    |
| <b>WDŚ</b>                    | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy                                                                                                                                                                                                             |
| <b>WHO</b>                    | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)                                                                                                                                                                                       |
| <b>WLF</b>                    | wysokość limitu finansowania                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Wnioskodawca</b>           | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                    |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>        | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

## Spis treści

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>                                                              | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>                                                                          | <b>6</b>  |
| <b>1. Informacje o wniosku .....</b>                                                              | <b>8</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                                     | <b>9</b>  |
| 2.1. Korespondencja w sprawie .....                                                               | 9         |
| 2.2. Kompletność dokumentacji .....                                                               | 9         |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>                                                                 | <b>10</b> |
| 3.1. Technologia wnioskowana .....                                                                | 10        |
| 3.1.1. Informacje podstawowe .....                                                                | 10        |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....                   | 10        |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....                                      | 11        |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....                                        | 12        |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....                                               | 12        |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....                                                    | 12        |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....                                                           | 12        |
| 3.2. Problem zdrowotny .....                                                                      | 12        |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....                                                      | 13        |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....                                         | 13        |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                                                    | 13        |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....                                                         | 17        |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne .....                                                       | 17        |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....                                   | 19        |
| <b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>                                                          | <b>20</b> |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                                  | 20        |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....                                                | 20        |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....                                                         | 21        |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                                      | 22        |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                         | 22        |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                           | 24        |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....                      | 26        |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                                           | 27        |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                                        | 27        |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....                                                        | 27        |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....                                                      | 39        |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....                                                | 42        |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....                       | 42        |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ..... | 43        |

|            |                                                                     |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.       | Komentarz Agencji .....                                             | 45        |
| <b>5.</b>  | <b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>                              | <b>46</b> |
| 5.1.       | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....     | 46        |
| 5.1.1.     | Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....                           | 46        |
| 5.1.2.     | Dane wejściowe do modelu .....                                      | 48        |
| 5.2.       | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                      | 54        |
| 5.2.1.     | Wyniki analizy podstawowej .....                                    | 54        |
| 5.2.2.     | Wyniki analizy progowej .....                                       | 54        |
| 5.2.3.     | Wyniki analiz wrażliwości.....                                      | 55        |
| 5.3.       | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....               | 57        |
| 5.3.1.     | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....                 | 57        |
| 5.3.2.     | Ocena danych wejściowych do modelu .....                            | 58        |
| 5.3.3.     | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....                     | 59        |
| 5.3.4.     | Obliczenia własne Agencji .....                                     | 61        |
| 5.4.       | Komentarz Agencji .....                                             | 61        |
| <b>6.</b>  | <b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>                          | <b>63</b> |
| 6.1.       | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ..... | 63        |
| 6.1.1.     | Opis modelu wnioskodawcy .....                                      | 63        |
| 6.1.2.     | Dane wejściowe do modelu .....                                      | 63        |
| 6.2.       | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                  | 64        |
| 6.3.       | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....          | 65        |
| 6.3.1.     | Ocena modelu wnioskodawcy .....                                     | 66        |
| 6.3.2.     | Wyniki analiz wrażliwości.....                                      | 66        |
| 6.3.3.     | Obliczenia własne Agencji .....                                     | 66        |
| 6.4.       | Komentarz Agencji .....                                             | 67        |
| <b>7.</b>  | <b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>                     | <b>68</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>                    | <b>69</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>          | <b>71</b> |
| <b>10.</b> | <b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                          | <b>72</b> |
| <b>11.</b> | <b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b> | <b>76</b> |
| <b>12.</b> | <b>Źródła.....</b>                                                  | <b>77</b> |
| <b>13.</b> | <b>Załączniki.....</b>                                              | <b>80</b> |

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.05.2025  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.720.2025.17.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Pluvicto, Lutetii (177Lu) vipivotidi tetraxetanum, Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991502836
- Wnioskowane wskazanie:  
B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

– TAK      X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15

02-674 Warszawa

Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.05.2025 r., znak PLR.4500.720.2025.17.MKO (data wpływu do AOTMiT 09.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Pluvicto, Lutetii (177Lu) vipivotidi tetraxetanium, Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991502836

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) w ramach programu lekowego B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.06.2025 r., znak OT.423.1.33.2025.03.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.07.2025 r. pismem z dnia 30.06.2025 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- ANALIZA KLINICZNA. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- ANALIZA EKONOMICZNA. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.33.2025.03.BLu.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b> | Pluvicto, Lutetii ( <sup>177</sup> Lu) vipivotidi tetraxetanum, Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991502836                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Kod ATC</b>                                               | V10XX05<br>Grupa farmakoterapeutyczna: Radiofarmaceutyki do terapii, Inne radiofarmaceutyki do terapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Substancja czynna</b>                                     | Lutetu [ <sup>177</sup> Lu] wipiwotyld-tetraksetan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Droga podania</b>                                         | Dożylna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>                 | Cząsteczką czynną w produkcie leczniczym Pluvicto jest radionuklid lutet-177, powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przeźblonowym, 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>            | Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) w ramach programu lekowego B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>            | <p><b>Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) ukończony 18. rok życia;</li> <li>3) stan sprawności:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</li> <li>b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem, niraparybem + octanem abirateronu, talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem, <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (mCRPC);</li> </ol> </li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</li> <li>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</li> <li>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li> <li>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</li> </ol> <p>[...]</p> <p><b>Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami po zastosowaniu hormonoterapii lekiem nowej generacji, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii zawierającej taksany lub leczonych wcześniej ≥2 schematami chemioterapii zawierającej taksany - <sup>177</sup>Lu-PSMA-617</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2);</li> <li>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml lub<br/>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> <li>3) stwierdzono kryterium ekspresji PSMA pozwalające na włączenie do terapii zgodnie z obowiązującymi standardami lub zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) potwierdzonymi przez specjalistę z dziedziny medycyny nuklearnej;</li> <li>4) wcześniejsza terapia lekiem hormonalnym nowej generacji i docetakselem;</li> <li>5) zakończone leczenie kabazytakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania kabazytakselu wraz z jej uzasadnieniem;</li> </ol> |

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | <p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie innym izotopem.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>Czas leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, o których mowa w pkt 3, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <p>1) <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli (6 dawek).</p> <p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii lub</li> <li>a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym) lub RECIP;</li> </ul> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</li> <li>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetaksemem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu, talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem albo <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (mCRPC);</li> </ul> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> |
| <b>Dawkowanie</b> | <p>Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (±1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne.</p> <p>U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną przy użyciu analogu gonadoliberyny (ang. gonadotropin-releasing hormone, GnRH).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

Źródło: ChPL Pluvicto

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | 09.12.2022 r., EMA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | 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. |
| <b>Status leku sierocego</b>                  | NIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Źródło: ChPL Pluvicto, Rejestr sierocych produktów leczniczych<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/> [dostęp: 12.06.2025]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Pluvicto został zakwalifikowany do oceny w ramach TLI w 2023 roku, ale ostatecznie nie znalazł się w wykazie TLI (<https://bip.aotm.gov.pl/tli/8010-wykaz-tli-2023>).

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

|                                         |                            |
|-----------------------------------------|----------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto            |                            |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     | W ramach programu lekowego |
| Poziom odpłatności                      | Bezpłatnie                 |
| Grupa limitowa                          | Nowa                       |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Nie dotyczy                |

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowanym wskazaniem jest leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) w ramach programu lekowego B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

Program obejmuje populację chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami po zastosowaniu hormonoterapii lekiem nowej generacji, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii zawierającej taksany lub leczonych wcześniej  $\geq 2$  schematami chemioterapii zawierającej taksany.

Terapia ograniczona jest do pacjentów ze stwierdzoną ekspresją antygenu PSMA, tj. antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. *Prostate-Specific Membrane Antigen*).

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu RSS.

Podmiot wnioskuje o umieszczenie Pluvicto w nowej, odrębnej grupie limitowej, co uzasadnił brakiem finansowania innych leków o innych nazwach międzynarodowych i zbliżonym mechanizmie działania. Ponadto wykazał przewagę Pluvicto nad alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (dodatkový efekt zdrowotny).

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC)

ICD-10 C61

Faza oporności na kastrację w RGK charakteryzuje się następującymi cechami:

Kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy ( $< 50$  ng/dl lub  $1,7$  nmol/l)

oraz

- Progresa biochemiczna definiowana jako trzy kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie co najmniej tygodnia, skutkujące dwoma 50-procentowymi wzrostami powyżej najniższej wartości (nadir) uzyskanej w trakcie aktualnie stosowanego leczenia przy nominalnej wartości PSA  $> 2$  ng/ml

lub

- Progresa radiologiczna definiowana jako pojawienie się nowych zmian chorobowych: 2 lub więcej nowych zmian kostnych w scyntygrafii kości

lub

- Progresa w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST

Źródło: Wysocki 2024

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

### Rokowanie

Rokowanie chorego na mCRPC jest złe, dlatego też wcześniejsze postępowanie terapeutyczne koncentruje się na opóźnianiu występowania zjawiska oporności na kastrację, a po jej wystąpieniu na zmniejszeniu ryzyka pojawienia się przerzutów u chorych z progresją biochemiczną. Należy pamiętać, że przyczyną pogorszenia funkcjonowania i ostatecznie zgonu chorego na mCRPC jest wzrost mas nowotworowych, a opieranie decyzji medycznych wyłącznie na stężeniu PSA w surowicy jest błędnym uproszczeniem sytuacji klinicznej.

Źródło: Wysocki 2024

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono w podziale na lata liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) w latach od 2014 do 06.2025 r. Można zaobserwować trend wzrostowy dot. rozpoznań RGK.

**Tabela 4. Pacjenci z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego). Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 20.06.2025 r.**

| Rok       | 2014    | 2015    | 2016    | 2017    | 2018    | 2019    |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Populacja | 92 783  | 101 045 | 109 317 | 118 393 | 126 534 | 135 681 |
| Rok       | 2020    | 2021    | 2022    | 2023    | 2024    | 06.2025 |
| Populacja | 135 400 | 140 982 | 152 512 | 170 205 | 190 684 | 109 073 |

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono dane dot. liczby pacjentów z RGK leczonych docetakselem i kabazytakselem. Dane zestawiono w podziale na lata liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego). Można zaobserwować trend wzrostowy dot. rozpoznań RGK.

**Tabela 5. Liczebność pacjentów z RGK poddanych terapii docetakselem i kabazytakselem. Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 20.06.2025 r.**

| Rok  | Populacja  |              |
|------|------------|--------------|
|      | DOCETAKSEL | KABAZYTAKSEL |
| 2023 | 655        | 563          |
| 2024 | 786        | 850*         |
| 2025 | 365        | 141          |

\*162 pacjentów w chemioterapii, 688 w programie lekowym

Z powyższych danych wynika, że liczba leczonych kabazytakselem wyniosła maksymalnie 850 pacjentów, a docetakselem 786 pacjentów. Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji do leczenia 177Lu-PSMA-617 program lekowego B.56. zawężając powyższą populację (m. in.: wcześniejszą terapię lekiem hormonalnym nowej generacji i docetakselem, zakończone leczenie kabazytakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania kabazytakselu, wymóg progresji, ECOG 0-2, ekspresja PSMA) liczba ta ulegnie zmniejszeniu i liczebność populacji docelowej kwalifikująca się do terapii 177Lu-PSMA-617 nie powinna przekroczyć 300-400 pacjentów.

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne – [www.pturol.org.pl](http://www.pturol.org.pl);
- European Society for Medical Oncology – [www.esmo.org](http://www.esmo.org);
- American Society of Clinical Oncology – [www.asco.org](http://www.asco.org);
- National Comprehensive Cancer Network – [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- National Institute for Health and Care Excellence - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)

Wyszukiwanie przeprowadzono 11.06.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

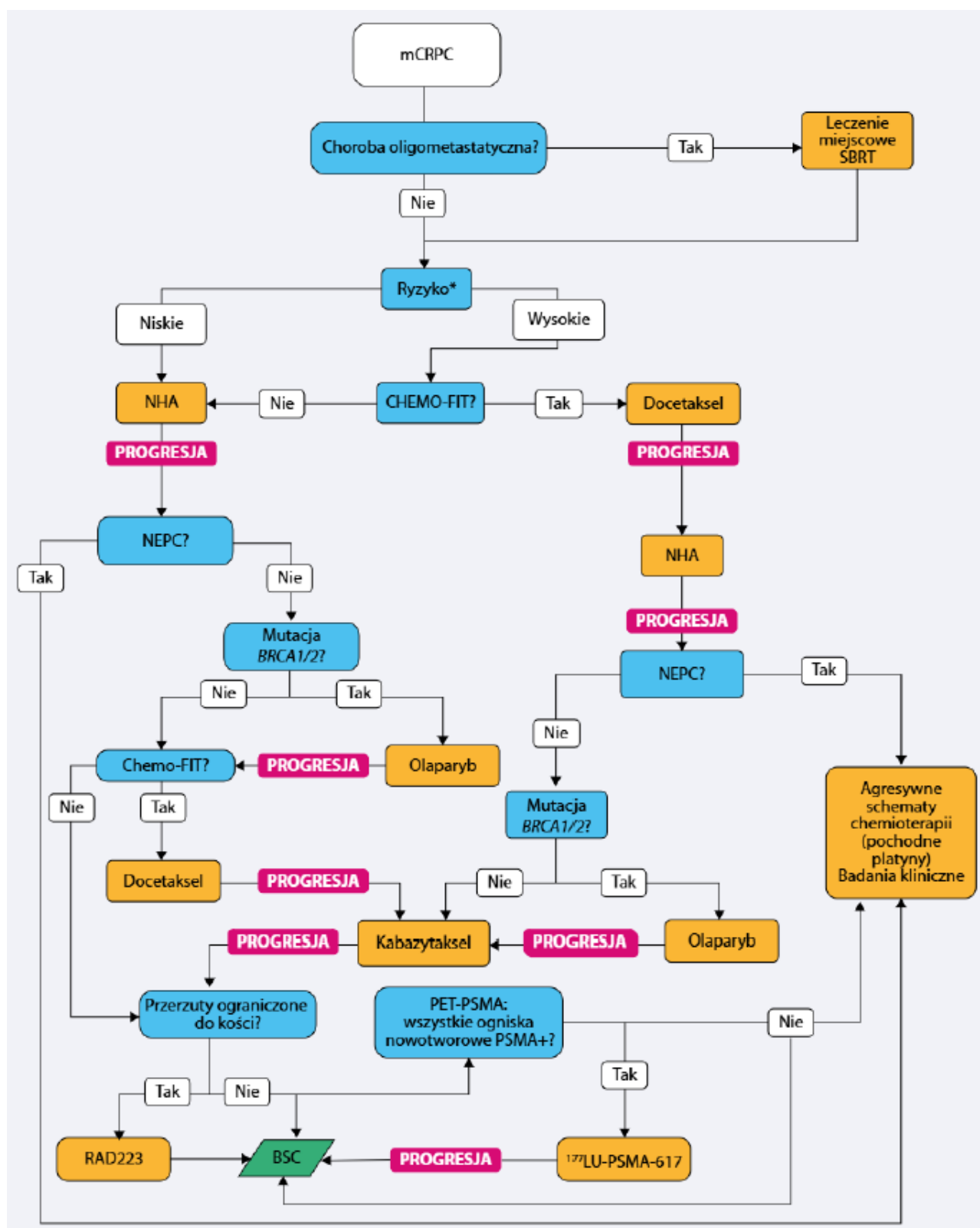
**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NCCN 2025</b>               | <p><b>Leczenie systemowe M1 CRPC: gruczolakorak</b></p> <p>Progresja po wcześniejszej terapii hormonalnej nowej generacji / brak wcześniejszego leczenia docetakselem* - 177Lu-PSMA-617 w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich<sup>#</sup> (kategoria 2A)</p> <p>Progresja po wcześniejszym leczeniu docetakselem i terapii hormonalnej nowej generacji - 177Lu-PSMA-617 w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich<sup>#</sup> (kategoria 1)</p> <p>*terapię hormonalną nowej generacji obejmują: abirateron, enzalutamid, darolutamid lub apalutamid. Abirateron stosowany jako część terapii neoadiuwantowej/równoczesnej/adiuwantowej z ADT i EBRT nie jest uznawany za wcześniejszą terapię hormonalną nowej generacji.</p> <p><sup>#</sup>177Lu-PSMA-617 jest opcją leczenia dla pacjentów z co najmniej jedną zmianą PSMA-dodatnią i/lub chorobą przerzutową z przewagą zmian PSMA-dodatnich, bez dominujących zmian PSMA-ujemnych, którzy byli wcześniej leczeni terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy oraz chemioterapią opartą na taksanach lub są uznani za odpowiednich do opóźnienia chemioterapii opartej na taksanach (Sartor O, et al. <i>N Engl J Med</i> 2021; 385:1091–1103. Morris MJ, et al. <i>Lancet</i> 2024; 404:1227–1239).</p> <p><u>Kategorie siły zaleceń:</u></p> <p>1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednogłośnie konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</p> <p>2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednogłośnie konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</p> <p>2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</p> <p>3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ASCO 2025</b>               | <p><b>Populacja pacjentów wcześniej leczonych ADT, ARPI i docetakselem, u których występuje postępujący oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC):</b></p> <p>Panel zaleca stosowanie 177Lu-PSMA-617 u pacjentów z chorobą PSMA-dodatnią lub chemioterapię z użyciem kabazytakselu (Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Dla pacjentów z chorobą PSMA-ujemną, można rozważyć chemioterapię z użyciem kabazytakselu lub rad 223 w przypadku objawowej choroby przerzutowej z przewagą zmian kostnych.</p> <p><u>Opis jakości dowodów i siły zaleceń</u></p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego</p> <p>Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość znacznej różnicy</p> <p>Niska - Nasza pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona: Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu oszacowanego</p> <p>Bardzo niska - Mamy bardzo małą pewność co do oszacowania efektu: Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od efektu oszacowanego</p> <p>Siła zalecenia:</p> <p>Silna - W zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi efektami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi efektami. Wszyscy lub prawie wszyscy poinformowani dokonają wyboru za interwencją lub przeciw interwencji</p> <p>Warunkowa/słaba - W zaleceniach dotyczących interwencji pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi efektami, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi efektami, ale istnieje znaczna niepewność. Większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób działania, ale znaczna liczba by tego nie zrobiła.</p> |
| <b>EAU 2025</b>                | <p><b>Leczenie 2. linii mCRPC</b></p> <p>Zalecane leczenie 177Lu-PSMA-617 pacjentom z wcześniej leczonym mCRPC, u których występuje jedna lub więcej zmian przerzutowych z wysoką ekspresją PSMA (przewyższającą wychwyty w wątrobie) w diagnostycznym badaniu PET/CT z użyciem znakowanego PSMA (siła rekomendacji: silna)</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p> <p>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;<br/> C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;<br/> D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;<br/> E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</p> <p>Silę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: <a href="https://uroweb.org/guidelines/">https://uroweb.org/guidelines/</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ESMO 2023                      | <p><b>U pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali nowy inhibitor osi receptora androgenowego (abirateron, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) oraz docetaksel, należy rozważyć następujące leczenie, jeśli pacjent jest w wystarczająco dobrym stanie, aby je otrzymać:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 177Lu-PSMA-617 u mężczyzn z nowotworem wykazującym ekspresję PSMA w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-PSMA) i bez zmian niewyrażających PSMA [Poziom dowodów: I, Zalecenie: A; Skala ESMO-MCBS v1.1: 4];</li> <li>- kabazytaksel [Poziom dowodów: I, Zalecenie: A; Skala ESMO-MCBS v1.1: 3].</li> </ul> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u><br/> Poziom wiarygodności danych:<br/> I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;<br/> II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;<br/> III – prospektywne badania kohortowe;<br/> Siła zaleceń:<br/> A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;<br/> B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;<br/> C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne.</p> <p><u>Skala MCBS:</u><br/> Skala oceny korzyści klinicznych. W tym przypadku dla interwencji nie mających na celu wyleczenie (non-curative). Wartości od 1 do 5, gdzie wartości 4 i 5 oznaczają znaczącą korzyść (substantial benefit).</p> |
| PTOK-PTU 2023                  | <p>Terapia 177Lu-PSMA-617 może być rozważona u chorych po wyczerpaniu standardowych opcji leczenia systemowego (NHA, docetaksel, kabazytaksel) bez zmian niemych w badaniu <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/TK.</p> <p>Wytyczne uwzględniają 177Lu-PSMA-617 w algorytmie leczenia mCRPC, w sytuacji, gdy wszystkie ogniska nowotworowe wykazują ekspresję PSMA.</p> <p>Autorzy nie sformułowali zalecenia w postaci rekomendacji (brak poziomu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji)</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u><br/> I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją<br/> II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych<br/> III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych<br/> IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u><br/> A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej<br/> B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej<br/> C — wskazania określone indywidualnie</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Wnioskowana terapia zalecana jest w odnalezionych wytycznych w leczeniu mCRPC po wyczerpaniu standardowych opcji (ARPI, docetaksel, kabazytaksel) u pacjentów z ekspresją PSMA.

Poniżej zamieszczono algorytm postępowania we wnioskowanym wskazaniu wg zaleceń PTOK-PTU 2023.



Rysunek 1. Algorytm postępowania u chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) wg PTOK-PTU 2023.

SBRT (stereotactic body radiotherapy) — radioterapia stereotaktyczna; NHA (novel hormonal agents) — nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid); NEPC (neuroendocrine prostate cancer) — neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego; BSC (best supportive care) — leczenie objawowe

\*Ryzyko według kryteriów badania Annala M. i wsp. — obecność przerzutów do wątroby, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH>N, ECOG=2, przerzuty narządowe, hypoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

| Ekspert                                                                                                                                                                                                                                                 | Prof. dr hab. n med. Paweł Wiechno<br>Klinika Nowotworów Układu Moczowego (NIO-PIB)                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne                                                                                                                                                                                                                | <b>BSC</b><br>Odsetek pacjentów stosujących aktualnie – 100%<br>Odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii – 60%<br>Technologia najtańsza, refundowana.<br>Pacjenci ze zmianami w tkankach miękkich kończący drogę terapii przyczynowej               |
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?                                                                                                                                                                   | „Terapie kontrolują czasowo raka stercza. Efektem tego jest to, iż rak stercza jest w Polsce 2. Przyczyną zgonów po raku płuca. Kolejna aktywna linia terapii wysłuży życie pacjentów. BSC nie ma wpływu na OS.”                                                                              |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?                                                                                                                                        | „Zapewnienie dostępu do terapii nowoczesnych, zgodnie z rejestracjami w Europie i standardami postępowania. Programy lekowe stanowią cenne narzędzie, jednak wiążą się z obciążeniem biurokratycznym.”                                                                                        |
| Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją terapii Pluvicto w omawianym wskazaniu?                                                                                                                         | „Nie widzę takiego zagrożenia.”                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?                                                                                                     | „W proponowanym programie lekowym, z proponowanymi ograniczeniami populacja ta została zdefiniowana prawidłowo (uwzględniając koszty i kłopotliwość terapii).”                                                                                                                                |
| Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?                                                                                                              | „Jak wyżej.”                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.                                                                                                                                           | „Obciążenie pracą wymagającą kooperacji onkologów, medyków nuklearnych. Może się zdarzyć, że zamówiony lek nie zostanie użyty z racji stanu pacjenta, co będzie stratą finansową.”                                                                                                            |
| Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie? | „Badanie rejestracyjne VISION.”                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Czy dichlorek radu-223 może stanowić komparator dla 177Lu-PSMA-617? Jeśli tak, to jakie cechy będzie posiadać populacja pacjentów, w której można zastosować jedną z tych interwencji i jaka będzie jej liczebność?                                     | „Populacje pacjentów nie są tożsame, Ra223 jest kierowany dla pacjentów z przeważającymi zmianami kostnymi i nie stosuje się przy przerzutach dominujących w tkankach miękkich. Zastosowanie Ra223 nie wyklucza zastosowania Lu-PSMA. Są to technologie komplementarne, a nie konkurencyjne.” |
| Proszę podać przewidywane przyszłe udziały leku Pluvicto (i/lub liczbę pacjentów) po objęciu refundacją w populacji docelowej pacjentów                                                                                                                 | „20% - około 200 pacjentów.”                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Inne uwagi                                                                                                                                                                                                                                              | „Zwracam uwagę, że uczestniczyłem w spotkaniu eksperckim, w którym opracowywano zapisy programu.”                                                                                                                                                                                             |

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2025.39), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

W ramach programu lekowego B.56 LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61):

- apalutamid;
- darolutamid;
- enzalutamid;
- olaparyb;

- niraparyb + octan abirateronu;
- talazoparyb.

w tym, w leczeniu **opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC)** stosowany jest enzalutamid albo olaparyb albo niraparyb + octan abirateronu albo talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem.

W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji i jedną linię terapii inhibitorem PARP. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem oraz inhibitorem PARP.

C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C.61)

- docetaksel
- octan abirateronu (wyszczególniono jedynie warunki leczenia mCRPC):

w przypadku:

leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie,

albo

leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel,

Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

- kabazytaksel:

W skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej docetaksem.

- dichlorek radu-223

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

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

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

- pozostałe: bikalutamid, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winkrystyna i winorelbina.

Ponadto refundacją objęte są terapie wchodzące w skład BSC, tj.: bisfosfoniany, denosumab, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy czy radioterapia paliatywna.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                           | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ocena wyboru wg analityków Agencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Najlepsza terapia wspomagająca (BSC) | <p>Wybór komparatorów dla 177Lu-PSMA-617 w analizie HTA powinien odzwierciedlać rzeczywiste opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z mCRPC, którzy nie kwalifikują się do kolejnej linii leczenia taksanami lub byli już leczeni co najmniej dwoma schematami opartymi na taksanach. W tej grupie pacjentów możliwości leczenia systemowego są ograniczone, dlatego kluczowe jest uwzględnienie standardowego postępowania stosowanego w codziennej praktyce klinicznej.</p> <p>Dla wielu pacjentów, którzy nie mogą otrzymać kolejnej linii chemioterapii, standardem postępowania pozostaje najlepsza terapia wspomagająca. BSC obejmuje indywidualnie dostosowane postępowanie objawowe, którego celem jest łagodzenie dolegliwości i poprawa jakości życia pacjenta. W jego skład mogą wchodzić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o farmakologiczna prewencja powikłań kostnych (bisfosfoniary, <b>denosumab</b>),</li> <li>o leczenie przeciwbólowe,</li> <li>o terapia kortykosteroidami,</li> <li>o radioterapia paliatywna stosowana w celu redukcji objawów spowodowanych przerzutami kostnymi lub miejscową progresją nowotworu.</li> </ul> <p>Ze względu na kluczową rolę BSC w tej populacji pacjentów, będzie ono stanowiło komparator dla 177Lu-PSMA-617 w warunkach polskich. Podejście to jest zgodne z polskimi wytycznymi, które pozycjonują 177Lu-PSMA-617 jako opcję terapeutyczną po wyczerpaniu innych terapii systemowych.</p> <p>Terapia Rad-223 jest wskazana wyłącznie u pacjentów z mCRPC z przerzutami do kości bez przerzutów trzewnych, stanowiąc opcję terapeutyczną dedykowaną wyselekcjonowanej grupie chorych i stosowaną na innym etapie postępowania terapeutycznego. Co istotne, zgodnie z wytycznymi, 177Lu-PSMA-617 może być stosowany także po leczeniu Rad-223, a nie zamiast niego.</p> <p>Inhibitory PARP są refundowane w grupie pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA1 lub BRCA2. 177Lu-PSMA-617 nie posiada dowodów naukowych potwierdzających skuteczność w tej specyficznej podgrupie chorych, co oznacza, że nie może być traktowany jako alternatywa. Co więcej, w badaniu klinicznym PROfound [61], wśród pacjentów leczonych olaparybem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 18,5 mies. i była o 3,2 mies. dłuższa od mediany przeżycia całkowitego uzyskanego wśród pacjentów leczonych 177Lu-PSMA-617 w ramach badania VISION.</p> <p>Zatem, biorąc pod uwagę nieudowodnioną skuteczność 177Lu-PSMA-617 w podgrupie chorych z mutacją BRCA1 lub BRCA2, przy jednocześnie wysokiej skuteczności inhibitorów PARP – to one, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, będą opcją preferowaną przez lekarzy w tej podgrupie chorych i tym samym nie zostaną zastąpione przez 177Lu-PSMA-617. Ponadto, podobnie jak w przypadku Rad-223 – można rozważać zastosowanie 177Lu-PSMA-617 po niepowodzeniu inhibitorów, a nie zamiast nich.</p> | <p>Wybór komparatorów prawidłowy, z zastrzeżeniem nieuwzględnienia denosumabu.</p> <p>Wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej (potwierdza to opinia eksperta oraz wytyczne)</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p> |

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Uwagi oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | Dorośli pacjenci z mCRPC z obecnością PSMA, po leczeniu:<br>- chemioterapią (CTH) opartą na taksanach,<br>- inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI),<br>którzy nie kwalifikują się do kolejnej terapii z użyciem taksanów lub otrzymali już $\geq 2$ 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                                                                                                                                                                                                                                                            | Przyjęte kryteria populacji są szersze, niż w brzmieniu proponowanego programu lekowego, co wnioskodawca przedstawia jako celowy zabieg mający służyć „zapewnieniu kompletności danych i uniknięcie ryzyka pominięcia wartościowych wyników badań klinicznych”                                                                                                                                       |
| <b>Interwencja</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li><sup>177</sup>Lu-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. (<math>\pm 1</math> tydz.) do maksymalnie 6 dawek.</li> </ul> <p>Ponadto zgodnie z zapisami ChPL u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dopuszcza się redukcję dawki <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>Lu-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.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Radioterapeutyk będący produktem syntetyzowany samodzielnie w laboratorium tj. nie będący oryginalnym produktem leczniczym.</li> </ul> <p>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.</p> | W brzmieniu uzgodnionego programu lekowego nie znajduje się stwierdzenia o stosowaniu produktu lekowego w leczeniu skojarzonym z ADT (leczenie skojarzone jest zawarte we wskazaniu rejestracyjnym). Wnioskodawca wskazuje na zapis dot. całego PL „u pacjentów, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, należy kontynuować supresję androgenową za pomocą agonistów lub antagonistów LHR”. |
| <b>Komparatory</b>    | Najlepsza terapia wspomagająca (BSC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Komentarz pod tabelą                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (rPFS i PFS);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD);</li> <li>• odpowiedź PSA;</li> <li>• ból (skala BPI-SF);</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (SSE);</li> <li>• jakość życia (FACT-P; EQ-5D)</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ciężkie (SAE);</li> <li>○ w stopniu 3 i wyższym;</li> <li>○ prowadzące do zaprzestania terapii;</li> <li>○ związane z leczeniem;</li> <li>○ prowadzące do zgonu.</li> </ul> <p>Szczegółowe AEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niedokrwistość,</li> </ul>                                         | Nie włączano publikacji, których celem była ocena korelacji, czynników predykcyjnych odpowiedzi ani dozymetrii <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 – jeśli nie raportowano dodatkowych danych z listy ocenianych PK                                                                                                                                                                                                                                                          | Brak uwag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Parametr      | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                                              | Uwagi oceniającego |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>o małopłytkowość,</li> <li>o leukopenia,</li> <li>o limfopenia,</li> <li>o suchość w ustach,</li> <li>o nudności,</li> <li>o zaparcie,</li> <li>o wymioty,</li> <li>o biegunka,</li> <li>o ból brzucha,</li> <li>o zakażenie układu moczowego,</li> <li>o uczucie zmęczenia,</li> <li>o zmniejszone łaknienie,</li> <li>o zmniejszenie masy ciała</li> </ul> |                                                                                                                                   |                    |
| Typ badań     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT bezpośrednio porównujące <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 z komparatorem;</li> <li>• Badania RWD dla <sup>177</sup>Lu-PSMA-617;</li> <li>• Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa <sup>177</sup>Lu-PSMA-617</li> </ul>                                                                                                  | Opisy pojedynczych przypadków lub serie przypadków poniżej 10 pacjentów                                                           | Brak uwag          |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim;</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej;</li> <li>• Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego,</li> <li>• Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>           | Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku, gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego. | Brak uwag          |

W piśmie ws. wymagań minimalnych wskazano na brak rozpatrzenia dichloru Radu-223 (Ra223) jako komparatora (refundowany jest w ramach katalogu chemioterapii – załącznik C.98.). Wnioskodawca przedstawił argumentację uzasadniającą nie uwzględnienie Ra223 jako komparatora, w tym m.in. różnice między populacjami docelowymi i możliwość stosowania tych terapii sekwencyjnie. Opinia eksperta prof. Pawła Wiechno potwierdza takie podejście, że „są to technologie komplementarne a nie konkurencyjne”.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, CENTRAL (the Cochrane Central Register of Controlled Trials), rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register). Jako datę wyszukiwania podano styczeń 2025 r. (aktualizacja 7 lutego 2025 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21.05.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikacje:

- Almeida L.S., Garcia Megias I., Etchebehere E.C.S.C., Calapaqui Teran A.K., Herrmann K., Giammarile F., Treglia G., i Delgado Bolton R.C. „Assessment of the therapeutic efficacy of [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-X compared to taxane chemotherapy in taxane-chemo-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis”. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 52, nr 3 (2025): 936EP – 954. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06932-2>.
- Ciccamese C., Bauckneht M., Zagaria L., Fornarini G., Beccia V., Lanfranchi F., Perotti G., i in. „Defining the Position of [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy in the Treatment Landscape of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis of Clinical Trials”. Targeted Oncology 20, nr 1 (2025): 103EP – 112. <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01117-1>.

- Emmett, L, S Subramaniam, M Crumbaker, AM Joshua, S Sandhu, A Nguyen, A Weickhardt, i in. „Overall survival and quality of life with [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide alone in metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): secondary outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial” 26, nr 3 (2025): 291-299. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00009-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00009-9).
- Muniz M., Sartor A.O., Orme J., Koch R., Quevedo F., Kase A.M., Riaz I.B., I in. „Outcomes for 177Lu-PSMA-617 with and without concurrent use of ARPIs in patients with mCRPC”. Journal of Clinical Oncology 43, nr Supplement 5 (2025). [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5\\_suppl.112](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.112).
- Wenzel M., Koll F., Hoeh B., Humke C., Siech C., Mader N., Sabet A., i in. „Real-World Comparison of Cabazitaxel Versus 177Lu-PSMA Radiopharmaceutical Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”. Journal of Nuclear Medicine 66, nr 1 (2025): 61EP – 66. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268807>.
- Yazdanpanah, O, J Calais, KN Chi, JS De Bono, S Deymann, G El-Haddad, K Herrmann, i in. „Efficacy of 177Lu-PSMA-617 with or without ARPIs for the treatment of mCRPC: VISION secondary analysis” 43 (2025). [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5\\_suppl.121](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.121).

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych zweryfikował ww. publikację pod kątem zgodności ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia, i odrzucił publikację przedstawiając odpowiednie powody wykluczenia (Almeida 2025, Emmet 2025, Wenzel 2025) lub uwzględnił w ramach AKL (Ciccarese 2025 – opracowanie wtórne, Muniz 2025 – publikacja dot badania RWE Muniz, Yazdanpanah 2025 – publikacja dot. badania VISION).

4.1.3.      **Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie RCT (VISION, NCT03511664) porównujące <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC;
- 1 badanie o charakterze eksperymentalnym (EAP – expanded-access program; przeprowadzone przed zakończonym procesem rejestracji <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 – publikacja główna Murthy 2024, NCT04825652, Calais 2024);
- 5 badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Gafita 2024, Muniz 2024, Raychaudhuri 2024, Tuchayi 2024, Yadav 2024);
- 1 analiza zgłoszeń nt. bezpieczeństwa stosowania leku (Wu 2024);
- 15 przeglądów systematycznych (AlSadi 2022, Chi 2024, von Eyben 2024, von Eyben 2021, von Eyben 2020, Fuoco 2022, Francini 2024, van der Gaag 2022, Hatano 2023, Labriola 2021, Patell 2023, Sadaghiani 2022, Williams 2022, Yan 2024, Yanagisawa 2023).

Ponadto, w uzupełnieniach wymagań minimalnych uwzględniono dodatkowo 2 opracowania wtórne (Ciccarese 2025 i Dai 2025), 1 analiza zgłoszeń nt. bezpieczeństwa stosowania leku (Zhao 2025), oraz 3 dodatkowe badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (Losee 2025, Poterszman 2025, Raychaudhuri 2025).

4.1.3.1.      **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie                                                                                                                                                  | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>VISION</b><br><br><b>Sartor 2021</b> , NCT03511664, Sartor 2022, Vaishampayan 2022, Fizazi 2023, Chi 2024, raport EMA, raport Novartis, Herrmann 2024 | - wielośrodkowe,<br>- liczba ramion – 2,<br>- randomizacja – 2:1, ze stratyfikacją względem stężenia LDH, przerzutów do wątroby, stanu ECOG, stosowania ARPI w ramach BSC,<br>- brak zaślepienia,<br>- typ hipotezy – superiority,<br>- okres obserwacji – mediana 20,9 mies.<br>- interwencje | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• wiek ≥18 lat, z histopatologicznym i/lub cytologicznym rozpoznaniem raka prostaty;</li><li>• Rak prostaty oporny na kastrację (stężenie testosteronu &lt;50 ng/dl lub &lt;1,7 nmol/l);</li><li>• Stan sprawności ogólnej wg ECOG 0–2;</li><li>• Przewidywana długość życia &gt;6 mies.;</li><li>• Obecność ≥1 przerzutu w CT/MRI lub obrazowaniu kości (≤28 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu);</li><li>• Przebyta terapia ≥1 ARPI (np. enzalutamid i/lub abirateron);</li><li>• Wcześniejsze leczenie 1–2 schematami CTH zawierającymi taksany (zdefiniowanymi jako przyjęcie ≥2 cykli terapii). W przypadku, gdy pacjent przyjął tylko 1 schemat CTH, kwalifikował</li></ul> | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• OS oraz rPFS w ocenie BICR (zaślepiena niezależna ocena centralna) według kryteriów PCWG3;</li></ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Odpowiedź na leczenie</b> i kontrola choroby, zdefiniowane</li></ul> |

| Badanie                                                | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Źródło finansowania:</u> Endocyte (Novartis)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC: <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 i.v. o aktywności 7,4 GBq (±10%) co 6 tyg. (±1 tyg.) przez 4 - 6 dawek w <b>skojarzeniu z BSC*</b></li> <li>Grupa BSC: BSC uwzględniające terapie dopuszczane w protokole</li> </ul> <p>- inne:</p> <p>* Po otrzymaniu 4 dawek <sup>177</sup>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%, odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami mógł być wydłużony o maksymalnie 4 tyg.</p> <p><b>BSC</b> – nie mogła obejmować chemioterapii cytotoksycznej, radioizotopów ogólnoustrojowych (np. Ra-223), immunoterapii lub leków eksperymentalnych w chwili projektowania badania (np. olaparyb). Dopuszczalne były natomiast (ale nie ograniczone do nich) m.in. leki hormonalne (w tym abirateron i enzalutamid), bisfosfoniary, radioterapia, denosumab lub glukokortykosteroidy.</p> | <p>się do badania jeśli stwierdzono przeciwwskazania do podania kolejnego schematu (np. zespół słabości związany z wiekiem, pogorszony stan zdrowia, nietolerancja leczenia, inne);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udokumentowana progresja mCRPC, stwierdzona w oparciu o jedno z kryteriów:             <ol style="list-style-type: none"> <li>Progresja PSA: wzrost PSA względem wcześniej otrzymanej wartości w dwóch kolejnych pomiarach przeprowadzonych w odstępach ≥1-tyg. (przy minimalnym początkowym stężeniu 2,0 mg/ml);</li> <li>Progresja w tkankach miękkich: zwiększenie ≥20% sumy średnic docelowych zmian nowotworowych w tkankach miękkich względem najmniejszej sumy średnic odnotowanej od momentu rozpoczęcia terapii lub pojawienie się ≥1 nowej zmiany;</li> <li>progresja przerzutów w kościach lub nowe zmiany przerzutowe wykryte w scyntygrafii kości (2+2 zgodnie z kryteriami PCWG3);</li> </ol> </li> <li>≥1 guz PSMA+ w badaniu PET/CT z 68Ga-PSMA-11; brak zmian PSMA-negatywnych wykluczających zgodnie z protokołem;</li> <li>Odpowiednia funkcja wątroby, nerek, szpiku kostnego; Albumina ≥3,0 g/dl;</li> <li>Zakażenie wirusem HIV nie było przeciwwskazaniem do wzięcia udziału w badaniu pod warunkiem niewielkiego ryzyka wystąpienia objawów AIDS;</li> <li>W przypadku wystąpienia istotnej klinicznie toksyczności związanej z wcześniej przyjmowaną terapią, konieczność poprawy stanu pacjenta do stopnia nasilenia AE ≤2;</li> <li>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.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Upřednie 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;</li> <li>Systemowa terapia przeciwnowotworowa (m.in. CTH, immunoterapia lub leki biologiczne w tym przeciwciała monoklonalne) lub przyjmowanie leków w ramach badania klinicznego w czasie 28 dni poprzedzających randomizację;</li> <li>Inna, równoczesna, CTH, immunoterapia, terapia radioligandami lub terapia w ramach badań;</li> <li>„Superscan” w scyntygrafii kości charakteryzujący się intensywnym pochłanianiem środka kontrastowego, świadczący o wielu rozszianych przerzutach;</li> <li>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.</li> <li>Objawy ucisku na rdzeń lub wyniki badań klinicznych lub radiologicznych wskazujące na to, że może wystąpić ucisk na rdzeń;</li> <li>Obecność ciężkich chorób współistniejących uniemożliwiających, w opinii badacza, udział w badaniu;</li> <li>Zdiagnozowane inne choroby nowotworowe, mające wpływ na oczekiwaną długość życia lub na ocenę zaawansowania choroby</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa <sup>177</sup>Lu-PSMA-617: 551 pacj. (w tym 22 [3,9%] pacj. w tej grupie nie otrzymało zaplanowanego leczenia)</p> <p>Grupa BSC: 280 pacj. (w tym 79 [28,2%] w tej grupie nie otrzymało zaplanowanego leczenia)</p> | <p>zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ocenie BICR;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>SSE</b> (czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia ze strony układu kostno-szkieletowego lub śmierci);</li> <li><b>PFS</b>;</li> <li>Profil bezpieczeństwa;</li> <li><b>Jakość życia</b> (HRQoL; EQ-5D-5L, FACT-P), zmiany w nasileniu odczuwanego bólu (Brief Pain Inventory – Short Form, BPI-SF);</li> <li><b>Zmiana stężenia biomarkerów</b> - PSA, zmiana stężenia ALP i LDH.</li> </ul> |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4. i aneksie B. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4. (badanie eksperymentalne i badania rzeczywistej praktyki) oraz 7. (badania wtórne) AKL wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę grup pacjentów włączonych do badania VISION. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie B. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 11. Skrótową charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania VISION**

| Cecha                                                     |            | VISION                                   |                  |
|-----------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------|------------------|
|                                                           |            | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC (N=551) | BSC (N=280)      |
| Wiek, mediana (zakres)                                    |            | 70,0 (48–94)                             | 71,5 (40–89)     |
| Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)     | 0 – 1      | 510 (92,6)                               | 258 (92,1)       |
|                                                           | 2          | 41 (7,4)                                 | 22 (7,9)         |
| Przerzuty do wątroby, n (%)                               |            | 63 (11,4)                                | 38 (13,6)        |
| Etniczność, n (%)                                         | Kaukaska   | 486 (88,2)                               | 235 (83,9)       |
|                                                           | Afrykańska | 34 (6,2)                                 | 21 (7,5)         |
|                                                           | Azjatycka  | 9 (1,6)                                  | 11 (3,9)         |
| Liczba uprzednio stosowanych schematów ARPI, n (%)        | 1          | 298 (54,1)                               | 128 (45,7)       |
|                                                           | 2          | 213 (38,7)                               | 128 (45,7)       |
|                                                           | >2         | 40 (7,3)                                 | 24 (8,6)         |
| Liczba uprzednio stosowanych schematów z taksanami, n (%) | 1          | 325 (59,0)                               | 156 (55,7)       |
|                                                           | 2          | 220 (39,9)                               | 122 (43,6)       |
|                                                           | >2         | 6 (1,1)                                  | 2 (0,7)          |
| LDH [IU/l], mediana (zakres)                              |            | 221,0 (88–5387)                          | 224,0 (105–2693) |
| PSA [ng/ml], mediana (zakres)                             |            | 77,5 (0–6988)                            | 74,6 (0–8995)    |

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań wnioskodawca przeprowadził w skali RoB2 (badanie RCT), skali NICE (badania jednoramienne) i skali AMSTAR II (przeglądy systematyczne).

W badaniu VISION ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych oceniono przy analizie najważniejszych punktów końcowych – rPFS i OS. Ryzyko błędu systematycznego w domenach dot. randomizacji, brakujących danych i pomiaru punktu końcowego ryzyko oceniono jako niskie natomiast dla odstępstw od zaplanowanej interwencji i selekcji raportowanych wyników stwierdzono istnienie pewnych zastrzeżeń, co przełożyło się na ogólne ryzyko błędu ocenione jako niejasne.

**Tabela 12. Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu VISION, narzędzie RoB2.**

| Punkt końcowy | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem             |
|---------------|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|
| rPFS, OS      | Niskie              | Pewne zastrzeżenia                     | Niskie                               | Niskie                  | Pewne zastrzeżenia           | Pewne zastrzeżenia |

Wiarygodność badań jednoramienych w skali NICE oceniono w zakresie od 4 do 7 punktów. Żadne badanie nie było prospektywne, pięć nie było wieloośrodkowych, w sześciu nie było informacji o konsekwentnej rekrutacji, a ponadto w jednym stwierdzono brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania oraz w jednym nie przeprowadzono analizy wyników w warstwach.

**Tabela 13. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramienych zaproponowany przez NICE**

| Pytanie                                                          | Murthy 2024 | Gafita 2024 | Muniz 2024, Muniz 2025 | Raychaudhuri 2024 | Tuchayi 2024 | Yadav 2024 | Loose 2025 | Poterszman 2025 | Raychaudhuri 2025 |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------------|--------------|------------|------------|-----------------|-------------------|
| Czy badanie było wieloośrodkowe?                                 | 1           | 0           | 0                      | 1                 | 0            | 1          | 0          | 0               | 1                 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?               | 1           | 1           | 1                      | 1                 | 1            | 1          | 1          | 1               | 1                 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1           | 1           | 0                      | 1                 | 1            | 1          | 1          | 1               | 1                 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych?                    | 1           | 1           | 1                      | 1                 | 1            | 1          | 1          | 1               | 1                 |

| Pytanie                                                            | Murthy 2024 | Gafita 2024 | Muniz 2024, Muniz 2025 | Raychaudhuri 2024 | Tuchayi 2024 | Yadav 2024 | Loose 2025 | Poterszman 2025 | Raychaudhuri 2025 |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------------|-------------------|--------------|------------|------------|-----------------|-------------------|
| Czy badanie było prospektywne?                                     | 0           | 0           | 0                      | 0                 | 0            | 0          | 0          | 0               | 0                 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 0           | 1           | 1                      | 0                 | 0            | 1          | 0          | 0               | 0                 |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?              | 1           | 1           | 1                      | 1                 | 1            | 1          | 1          | 1               | 1                 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?                    | 1           | 1           | 1                      | 1                 | 1            | 1          | 1          | 0               | 1                 |
| <b>SUMA</b>                                                        | <b>6/8</b>  | <b>6/8</b>  | <b>5/8</b>             | <b>6/8</b>        | <b>5/8</b>   | <b>7/8</b> | <b>5/8</b> | <b>4/8</b>      | <b>6/8</b>        |

Wszystkie opracowania wtórne które uwzględniono w analizie oceniono jako opracowania o krytycznie niskiej jakości.

Szczegółowa ocena jakości badań oraz opracowań wtórnych wnioskodawcy znajduje się w aneksie C. AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie VISION, dotyczące bezpośredniego porównania <sup>177</sup>Lu-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 pierwszorzędkowych 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 litych (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 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 był ponad 3-krotnie dłuższy niż w ramieniu kontrolnym (BSC), dlatego przeprowadzono liczne analizy wrażliwości dla oceny rPFS, których wyniki były spójne.”
- „Dane na temat bezpieczeństwa stosowania <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC. Wyniki tej analizy potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa terapii <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z BSC.”

**Komentarz:** Trzydzieści dni dot. podania ostatniej dawki BSC określonej przez protokół lub <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, w zależności od tego, co nastąpiło później, co oznacza zatem, że u pacjentów, którzy kontynuowali otrzymywanie BSC po ostatnim cyklu terapii radioligandem, AEs w okresie leczenia oceniano przez okres dłuższy niż 30 dni po podaniu ostatniej dawki <sup>177</sup>Lu-PSMA-617.

W analizie pierwotnej 30-dniowy okres po podaniu dawki dla takich zdarzeń niepożądanych mógł prowadzić do niedoszacowania toksyczności, biorąc pod uwagę 7-dniowy okres półtrwania <sup>177</sup>Lu (Sartor 2021). Częstość występowania efektów toksycznych mogła być również przeszacowana w stosunku do grupy kontrolnej, ponieważ pacjenci w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 mieli dłuższy czas leczenia niż pacjenci w grupie kontrolnej. Mediana czasu ekspozycji na samo <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 wyniosła 6,9 (zakres 0,3 – 10,2) miesiąca, na <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC wyniosła 7,6 (0,3 – 31,3) mies., a w grupie kontrolnej BSC było kontynuowane odpowiednio przez 2,1 (0 – 26) miesiące.

- „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 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w krajowych warunkach.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W raporcie EMA zwrócono uwagę w badaniu VISION na niską wiarygodność wyników dla punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PRO) wskazujących na korzyść interwencji nad standardową opieką, ze względu niższy wskaźnik nawrotów w kwestionariuszach PRO oraz otwarty charakter badania – wskazano, że nie można wykluczyć pozytywnego wpływu na jakość życia u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, którzy dobrze odpowiadają na leczenie, ale nie więcej.
- Profil bezpieczeństwa uzyskany w badaniu VISION nie dotyczy <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 podawanego w monoterapii. Wiele z częściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych jest często obserwowanych w tej populacji pacjentów i może być związanych z chorobą podstawową i/lub innymi chorobami współistniejącymi (raport EMA).
- Wyniki podane w treści publikacji Tuchayi 2024 nie są zgodne z danymi przedstawionymi w suplemencie do tej publikacji.
- W badaniu Raychaudhuri 2025 autorzy wskazali na kilka istotnych ograniczeń, z których najważniejszym jest to, że pacjenci leczeni PARPi mogą mieć bardziej zaawansowaną chorobę, o czym świadczy wyższy odsetek otrzymujących dwie linie inhibitorów sygnalizacji receptora androgenowego i dwie lub więcej linii chemioterapii. W opinii autorów może nie mieć to wpływu na PSA PFS lub wskaźnik odpowiedzi PSA50, jednak może to wpływać na OS.
- W badaniu Losee 2025 celem była obserwacja pacjentów z mCRPC po otrzymaniu LuPSMA w zakresie przebiegu późniejszego leczenia i jego wyników klinicznych. Terapie stosowane po LuPSMA były niejednorodne i nie wszystkie dane dla badanych punktów były dostępne. Gromadzenie danych było również ograniczone z powodu kontynuacji leczenia części pacjentów w instytucjach zewnętrznych.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Odnaleziono 17 **przeglądów systematycznych**, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>Lu-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.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Ograniczeniem analizy jest oparcie wnioskowania o skuteczności klinicznej o jedno dostępne badanie RCT bez zaślepienia.
- Wśród uwzględnionych w AKL badań RWD tylko dwa badania nie były jednoośrodkowe (Raychaudhuri 2024 i 2025), wszystkie są badaniami retrospektywnymi, jednoramiennymi o czasie obserwacji w większości do 12 mies. co wpływa na możliwość wnioskowania o długoterminowych skuteczności i bezpieczeństwie. Tylko w badaniu Muniz 2025 czas obserwacji był dłuższy – 19,1 mies. (dla dwóch badań brak danych nt. czasu obserwacji). Większość badań miała mniej niż 150 pacjentów, najmniej w Gafita 2024 – 76 pacj., najwięcej w badaniu Muniz analizowano 256 pacj.
- W badaniach RWD stan kliniczny pacjentów różnił się pomiędzy badaniami, zróżnicowanie obejmowało też wcześniejsze leczenie (rodzaj stosowanych terapii oraz liczba linii leczenia) stosowane przed <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 co może wprowadzać zmienność w odpowiedzi na leczenie, utrudniając bezpośrednie porównanie wyników między pacjentami. Jako ograniczenie autorzy Losee 2025 rozpatrywali też różnorodność terapii stosowanych po leczeniu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, gdzie opisywano przebieg leczenia i wyniki kliniczne po leczeniu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w rutynowej praktyce klinicznej.
- W ramach ocenianych punktów końcowych w badaniach RWD oceniano tylko niektóre z będących przedmiotem zainteresowania w zdefiniowanym PICOS, brakuje m.in. danych nt. jakości życia pacjentów czy oceny bólu, ale też dane o bezpieczeństwie w badaniach RWD były ograniczone (dostępne wyniki z dwóch badań).
- W AKL wnioskodawcy błędnie przepisano dane z badania Tuchayi 2024 dot. punktu końcowego odpowiedź na leczenie rozdz. 5.3.1.2.
- W AKL wnioskodawcy nie podano wartości minimalnej klinicznie istotnej różnicy – w celu wskazania na kliniczne istotne różnice powołano się na stwierdzenia istotności w dokumentach EMA i FDA.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Badanie RCT VISION**

Ze względu na fakt, że od momentu rozpoczęcia badania (maj 2018 r.) obserwowano nierównomierną, znacznie większą częstość wycofywania zgód na udział w badaniu w grupie kontrolnej (prawdopodobnie przyczyną było niezaślepienie charakteru badania i rozczarowanie pacjentów przydzielanych do BSC) wyniki dla rPFS i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych analizowano w podgrupie pacjentów zrandomizowanych do badania po 5.03.2019 r., po wprowadzeniu poprawek w protokole badania. Datą odcięcia danych dla analizy końcowej jest 27.01.2021 r.

##### **Pierwszorzędowe punkty końcowe – przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji (PFS)**

W badaniu VISION stosowanie schematu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z BSC. Dla mediany okresu obserwacji równej 20,9 mies. mediana OS była dłuższa o 4 miesiące w grupie interwencji i wynosiła 15,3 mies. u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz 11,3 mies. w grupie leczonej BSC. Wyniki uzyskane w grupie pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 roku potwierdzają efekt uzyskany w analizie zgodnej z intencją leczenia (14,6 mies. vs 10,4 mies.).

Stosowanie schematu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) w porównaniu z BSC. Mediana rPFS, w analizie podstawowej uwzględniającej pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 r., wynosiła 8,7 mies. w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz 3,4 mies. w grupie leczonej BSC. Wyniki uzyskane w analizie zgodnej z intencją leczenia potwierdzają efekt uzyskany w analizie podstawowej (8,8 vs 3,6 mies.).

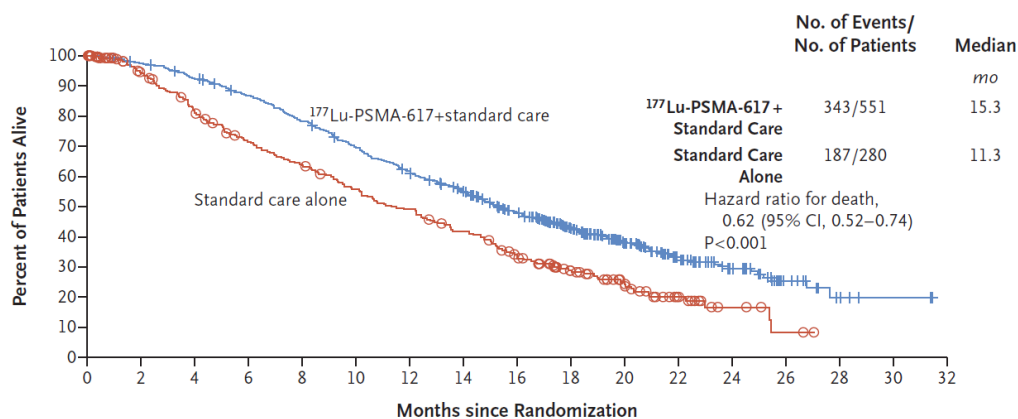
Leczenie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło również do istotnego wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) ogółem (radiologicznej, biochemicznej lub klinicznej) w porównaniu z BSC (5,9 vs 2,4 mies.).

**Tabela 14. Pierwszorzędowe punkty końcowe OS, PFS i rPFS dla porównania <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC (Sartor 2021, Raport EMA)**

| Analiza                                                | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                      | BSC |                     | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------|-----|---------------------|-----------------------------------------|------------------|
|                                                        | N                                | Mediana [95% CI]     | N   | Mediana [95% CI]    | HR [95% CI]                             | p                |
| <b>OS [mies.]</b>                                      |                                  |                      |     |                     |                                         |                  |
| <b>Populacja ITT*</b>                                  | 551                              | 15,3 [14,2; 16,9]    | 280 | 11,3 [9,8; 13,5]    | <b>0,62 [0,52; 0,74]</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019</b>   | 385                              | 14,6                 | 196 | 10,4                | <b>0,63 [0,51; 0,79]^a</b>              | bd               |
| <b>rPFS [mies.] w ocenie BICR</b>                      |                                  |                      |     |                     |                                         |                  |
| <b>Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019**</b> | 385                              | 8,7 [8,28; 10,42]^a^ | 196 | 3,4 [2,61; 3,79]^a^ | <b>0,40 [0,33; 0,53]^a</b>              | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Populacja ITT</b>                                   | 551                              | 8,8 [bd]             | 280 | 3,6 [bd]            | <b>0,43 [0,35; 0,55]^*</b>              | bd               |
| <b>PFS [mies.]</b>                                     |                                  |                      |     |                     |                                         |                  |
| <b>Pacjenci poddani randomizacji po 5 marca 2019</b>   | 385                              | 5,9 [5,2; 6,6]       | 196 | 2,4 [2,2; 3,0]      | <b>0,30 [0,24; 0,38]</b>                | <b>&lt;0,001</b> |

\* Mediana okresu obserwacji w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 wynosiła 20,3 [19,8; 21,0] mies. oraz 19,8 [18,3; 20,8] mies. w grupie BSC;  
 \*\* Mediana okresu obserwacji w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 wynosiła 16,4 [14,3; 17,0] mies. oraz 3,9 [2,4; 5,4] mies. w grupie BSC;  
 ^ HR = 0,64 [0,51; 0,80] w analizie z dostosowaniem względem CTH stosowanej po zakończeniu leczenia w badaniu (analiza ad hoc);  
 ^a W raporcie EMA podano wynik interwencji dla 99,2% CI [7,9; 10,8], kontroli dla 99,2% CI [2,4; 4,0];  
 ^aW publikacji głównej podano wynik dla 99,2% CI [0,29; 0,57]; \* W publikacji głównej podano wynik dla 99,2% CI [0,32; 0,58]

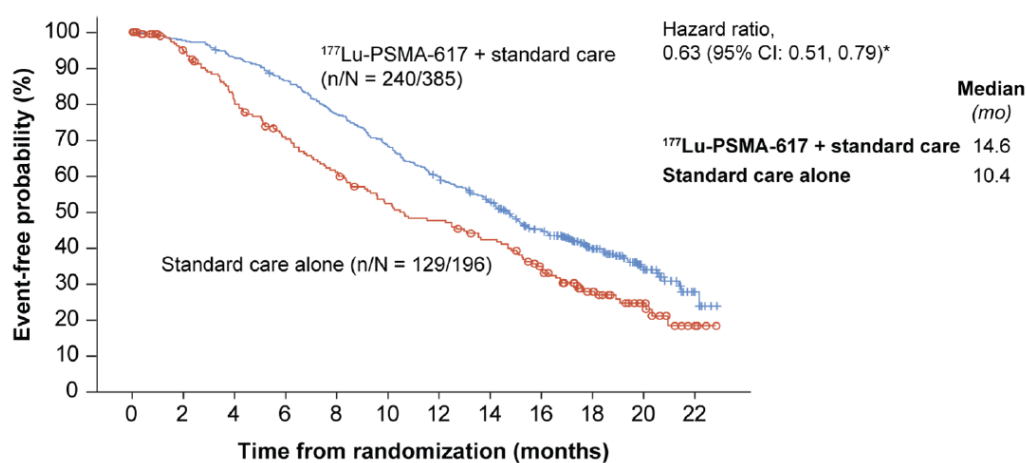
## Overall Survival



## No. at Risk

|                                          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |   |
|------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|
| <sup>177</sup> 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 |

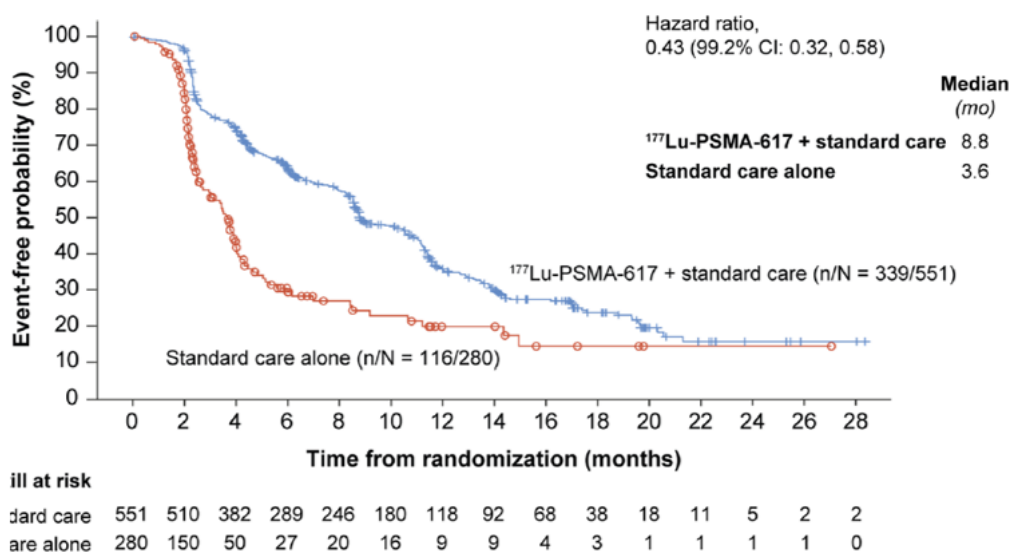
Rysunek 2. Przegląd całkowitego przeżycia w populacji ITT (Sartor 2021)



## No. of patients still at risk

|                                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |
|--------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|
| <sup>177</sup> 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 |

Rysunek 3. Przegląd całkowitego przeżycia w populacji pacjentów poddanych randomizacji po 5 marca 2019 roku (Sartor 2021)

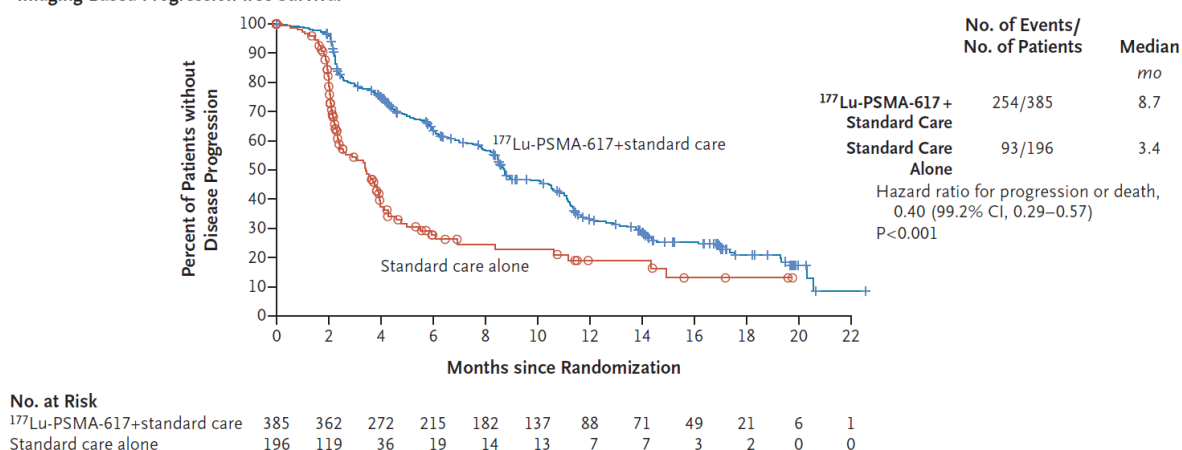


## ill at risk

|                     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Standard care       | 551 | 510 | 382 | 289 | 246 | 180 | 118 | 92 | 68 | 38 | 18 | 11 | 5 | 2 | 2 |
| Standard care alone | 280 | 150 | 50  | 27  | 20  | 16  | 9   | 9  | 4  | 3  | 1  | 1  | 1 | 1 | 0 |

Rysunek 4. Przegląd wolnego od progresji radiologicznej w populacji ITT (Sartor 2021)

Imaging-Based Progression-free Survival

**Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji radiologicznej w ocenie BICR w populacji pacjentów poddanych randomizacji po 5 marca 2019 roku (Sartor 2021)**

Estymowane prawdopodobieństwo OS po 18 mies. było większe w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC i wynosiło odpowiednio 43% i 29%.

Estymowane prawdopodobieństwo rPFS po 12 mies. było większe w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC i wynosiło odpowiednio 33% i 19%.

**Tabela 15. Estymowane prawdopodobieństwo OS i rPFS w kolejnych punktach czasowych (raport EMA)**

| Punkt czasowy   | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                                  | BSC |                                  |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-----|----------------------------------|
|                 | N                                | Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI] | N   | Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI] |
| <b>OS</b>       |                                  |                                  |     |                                  |
| <b>6 mies.</b>  | 551                              | 86,6% (1,46) [83,5; 89,2]        | 280 | 71,5% (2,86) [65,5; 76,7]        |
| <b>12 mies.</b> | 551                              | 61,7% (2,09) [57,5; 65,6]        | 280 | 49,0% (3,21) [42,6; 55,1]        |
| <b>18 mies.</b> | 551                              | 43,0% (2,18) [38,7; 47,2]        | 280 | 28,8% (2,98) [23,1; 34,7]        |
| <b>rPFS</b>     |                                  |                                  |     |                                  |
| <b>3 mies.</b>  | 385                              | 79,8% (2,09)                     | 196 | 54,3% (4,41)                     |
| <b>6 mies.</b>  | 385                              | 64,6% (2,53)                     | 196 | 27,8% (4,51)                     |
| <b>12 mies.</b> | 385                              | 33,2% (2,67)                     | 196 | 19,1% (4,50)                     |

### Analiza w podgrupach

W ramach badania VISION dla OS i rPFS przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wybranych cech pacjentów, m.in. liczba i rodzaj uprzednio stosowanych terapii, terapie stosowane w ramach BSC, charakterystyki pacjentów (takich jak obecność przerzutów, wiek, stopień sprawności).

W wyniku przeprowadzonych analiz dla OS nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (p dla interakcji >0,05), co sugeruje, że przewaga <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC nad BSC można przełożyć na całą analizowaną populację niezależnie od obecności testowanych charakterystyk.

W wyniku przeprowadzonych analiz dla rPFS wykazano istotną interakcję (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 APRI, oraz w podgrupie z gorszym stanem sprawności (stopień 2 wg ECOG) w porównaniu z chorymi w lepszym stanie zdrowia. Dla pozostałych testowanych charakterystyk nie stwierdzono istotnej interakcji w wyodrębnionych podgrupach.

**Tabela 16. Analiza w podgrupach – OS i rPFS dla porównania <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC (Sartor 2021)**

| Podgrupa  | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |  | BSC           | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                   |
|-----------|----------------------------------|--|---------------|-----------------------------------------|-------------------|
|           | n/N (%)                          |  | n/N (%)       | HR [95% CI]                             | p dla interakcji* |
| <b>OS</b> |                                  |  |               |                                         |                   |
| Tak       | 135/243 (55,6)                   |  | 96/146 (65,8) | <b>0,54 [0,41; 0,70]</b>                | 0,207             |

| Podgrupa                               |            | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC            | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                   |
|----------------------------------------|------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------------|-------------------|
|                                        |            | n/N (%)                          | n/N (%)        | HR [95% CI]                             | p dla interakcji* |
| Terapia ARPI w ramach zaplanowanej BSC | 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 [0,29; 1,24]                       |                   |
|                                        | Azjatycka  | 9/9 (100)                        | 7/11 (63,6)    | 1,04 [0,38; 2,81]                       |                   |
| rPFS                                   |            |                                  |                |                                         |                   |
| 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]                       |                   |

\*obliczenia własne wnioskodawcy

Tabela 17. Analiza w podgrupach w zależności od stosowanych terapii – OS i rPFS dla porównania <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC (Vaishampayan 2022)

| Podgrupa                                                     |     | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC              | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                   |
|--------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|------------------|-----------------------------------------|-------------------|
|                                                              |     | % pacj. w grupie                 | % pacj. w grupie | HR [95% CI]                             | P dla interakcji* |
| OS                                                           |     |                                  |                  |                                         |                   |
| Podgrupy wg terapii stosowanych przed randomizacją           |     |                                  |                  |                                         |                   |
| Liczba uprzednio stosowanych schematów ARPI                  | 1   | 53,7                             | 46,4             | 0,74 [0,57; 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 wg 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]                       |                   |

| Podgrupa                                                     |     | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC              | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                   |
|--------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|------------------|-----------------------------------------|-------------------|
|                                                              |     | % pacj. w grupie                 | % pacj. w grupie | HR [95% CI]                             | P dla interakcji* |
| rPFS                                                         |     |                                  |                  |                                         |                   |
| Podgrupy wg 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 wg terapii stosowanych w trakcie badania            |     |                                  |                  |                                         |                   |
| Równoczesna terapia ARPI                                     | Tak | 50,1                             | 63,3             | 0,46 [0,33; 0,65]                       | 0,028             |
|                                                              | Nie | 49,9                             | 36,7             | 0,25 [0,17; 0,38]                       |                   |
| Równoczesna terapia hamująca resorpcję kości                 | Tak | 45,5                             | 49,0             | 0,51 [0,36; 0,72]                       | 0,029             |
|                                                              | Nie | 54,5                             | 51,0             | 0,29 [0,20; 0,42]                       |                   |

\*obliczenia własne wnioskodawcy

Przeprowadzono także analizę dodatkową do badania VISION (Yazdanpanah 2025), w której w ramach ramienia interwencji (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC), porównano podgrupy pacjentów równocześnie otrzymujących ARPI z podgrupą pacjentów nieleczonych ARPI, gdzie mediany OS wyniosły odpowiednio 17,8 vs 12,4 miesiąca (HR = 0,72, 95CI: 0,58; 0,89, p = 0,001). Autorzy analizy wskazują, że wynik może być zaburzony ze względu na różnice w ekspozycji na terapię ARPI oraz w charakterystykach wyjściowych porównywanych podgrup (wyniki przedstawiono na str. 37 AKL wnioskodawcy).

### Objawowe zdarzenia w obrębie kości – SSE

Czas do wystąpienia zdarzenia kostnego definiowano jako 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.

W badaniu VISION wykazano, że terapia <sup>177</sup>Lu-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 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC była o 4,7 mies. dłuższa niż w grupie BSC (11,5 vs 6,8 mies.). Podobną zależność zaobserwowano w podgrupach wyodrębnionych na podstawie stosowania terapii ukierunkowanej na kości w ramach BSC (analiza *post hoc*) w każdej z nich mediana czasu do SSE była dłuższa w grupie otrzymującej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC niż w grupie BSC (tabela poniżej, wykres 6. w AKL wnioskodawcy).

Ponieważ zgony zdominowały zdarzenia raportowane w analizie w ramach tego złożonego punktu końcowego dodatkowo przeprowadzono analizę *post hoc*, w której uwzględniono wyłącznie zdarzenia kostne. Analizy te wskazują, że leczenie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pierwszego zdarzenia kostnego względem BSC, niezależnie od zdarzeń śmiertelnych.

**Tabela 18. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości (Fizazi 2023, Sartor 2021, Sartor 2022)**

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

| Analiza                                                          | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                  | BSC |                  | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |    |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|-----|------------------|-----------------------------------------|----|
|                                                                  | N                                | Mediana [95% CI] | N   | Mediana [95% CI] | HR [95% CI]                             | p  |
| Brak leczenia ukierunkowanego na kości w ramach BSC <sup>f</sup> | 210                              | NE [18,2; NE]    | 100 | NE [4,1; NE]     | <b>0,35 [0,19; 0,66]</b>                | bd |
| Podejście 2 <sup>g</sup>                                         | 385                              | bd               | 196 | bd               | <b>0,44 [0,29; 0,67]</b>                | bd |

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

Podejście 1: pacjenci byli cenzorowani w momencie ostatniej wizyty przed wystąpieniem zgonu i wszystkie SSE przed wystąpieniem zgonu były uwzględniane w obu ramionach badania – Fizazi 2023; Podejście 2: SSE były uwzględniane wówczas, gdy wystąpiły podczas leczenia, a wystąpienie zgonu wykluczało uwzględnienie SSE – Sartor 2022;

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

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

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

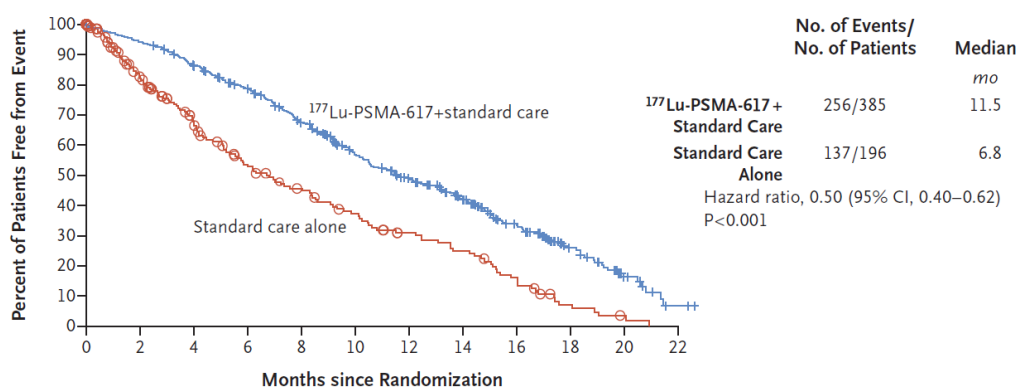
d) Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,4 mies. w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,3 mies. w grupie BSC;

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

f) Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,8 mies. w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,1 mies. w grupie BSC;

g) Mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 mies. w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz 10,5 mies. w grupie BSC.

Time to First Symptomatic Skeletal Event



No. at Risk

|                                          |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |
|------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| <sup>177</sup> 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 |

Rysunek 6. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kości w badaniu VISION (Sartor 2021)

## Odpowiedź na leczenie

Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie niezależnej centralnej komisji wystąpiła u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą leczoną BSC (RR = 16,35 [4,15; 64,42]). Wśród 184 pacjentów grupy badanej, którzy mieli mierzalne zmiany docelowe, całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 9% chorych, natomiast w grupie kontrolnej BSC odpowiedź całkowita nie wystąpiła u żadnego z 64 chorych. Częściowa odpowiedź wystąpiła u istotnie wyższego odsetka 42% pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz u 3% chorych leczonych BSC (RR = 13,39 [3,39; 52,95]). Jednocześnie istotnie mniej pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC doświadczyło progresji choroby w porównaniu z grupą leczoną BSC (RR = 0,29 [0,18; 0,46]).

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie w ocenie BICR dla porównania (Sartor 2021)

| Punkt końcowy                                                                                                   | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC          | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                          |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------------------|--------------------------|------------------|
|                                                                                                                 | n/N (%)                          | n/N (%)      | RR [95% CI]*                            | RD/NNT/NNH [95% CI]*     | p                |
| <b>Pacjenci z mierzalnymi zmianami nowotworowymi (≥1 zmiana docelowa oceniana wg PCWG3) na początku badania</b> |                                  |              |                                         |                          |                  |
| Ogólna odpowiedź (ORR)                                                                                          | 94/184 (51,1)                    | 2/64 (3,1)   | <b>16,35 [4,15; 64,42]</b>              | <b>NNT = 3 [2; 3]</b>    | 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)   | <b>13,39 [3,39; 52,95]</b>              | <b>NNT = 3 [3; 4]</b>    | bd               |
| Stabilna choroba (StD)                                                                                          | 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) | <b>0,29 [0,18; 0,46]</b>                | <b>NNT = 4 [3; 6]</b>    | 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               |
| <b>Pacjenci z ≥1 zmianą docelową lub ≥1 zmianą inną niż docelowa na początku badania</b>                        |                                  |              |                                         |                          |                  |
| Ogólna odpowiedź (ORR)                                                                                          | 95/319 (29,8)                    | 2/120 (1,7)  | <b>17,87 [4,47; 71,35]^</b>             | <b>NNT = 4 [3; 5]</b>    | <b>&lt;0,001</b> |
| Całkowita odpowiedź (CR)                                                                                        | 18/319 (5,6)                     | 0/120 (0)    | 13,99 [0,85; 230,35]                    | NNT = 18 [12; 36]        | bd               |

| Punkt końcowy                                                 | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC           | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                           |                  |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------------------|---------------------------|------------------|
|                                                               | n/N (%)                          | n/N (%)       | RR [95% CI]*                            | RD/NNT/NNH [95% CI]*      | p                |
| Częściowa odpowiedź (PR)                                      | 77/319 (24,1)                    | 2/120 (1,7)   | <b>14,48 [3,61; 58,03]</b>              | <b>NNT = 5 [4; 6]</b>     | bd               |
| Stabilna choroba (StD)                                        | 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 <sup>^^</sup> | 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) | <b>0,35 [0,23; 0,54]</b>                | <b>NNT = 6 [4; 10]</b>    | bd               |
| Nieznana odpowiedź                                            | 2/319 (0,6)                      | 5/120 (4,2)   | <b>0,15 [0,03; 0,77]</b>                | RD = -0,04 [-0,07; 0,001] | bd               |
| DCR (CR + PR + StD + niecałkowita / brak progresji)           | 284/319 (89,0)                   | 80/120 (66,7) | <b>1,34 [1,17; 1,52]**</b>              | <b>NNT = 5 [4; 8]</b>     | <b>&lt;0,001</b> |

\*obliczenia własne wnioskodawcy; ^ OR z badania: 24,99 [6,05; 103,24]; \*\* OR z badania: 5,79 [3,18; 10,55]; ^^ Kategoria dla pacjentów bez zmian docelowych

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC wynosiła 9,8 mies., natomiast w grupie BSC nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnej oceny, ponieważ odpowiedź wystąpiła u zaledwie 2 chorych.

Tabela 20. Czas trwania odpowiedzi w ocenie BICR dla porównania (raport EMA)

| Punkt końcowy           | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                       | BSC |                  | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                              |
|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----|------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
|                         | N                                | Mediana [95% CI]      | N   | Mediana [95% CI] | HR [95% CI]                             | p                            |
| Czas trwania odpowiedzi | 95                               | 9,8 [9,1; 11,7] mies. | 2   | 10,6 [NA*] mies. | bd                                      | <b>&lt;0,001<sup>b</sup></b> |

\*Niewystarczająca do oszacowania liczba pacjentów ze zdarzeniem

## Odpowiedź PSA

Odpowiedź PSA określoną jako obniżenie PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych, wystąpiła u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z chorymi leczonymi BSC (RR = 6,44 [3,84; 10,79]). Redukcję PSA o  $\geq 80\%$  raportowano u znamienne większego odsetka pacjentów z grupy <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC względem grupy BSC (RR = 16,16 [6,06; 43,08]).

Tabela 21. Odpowiedź PSA (Sartor 2021)

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

\*obliczenia własne wnioskodawcy; ^OR z badania: 11,19 [6,25; 20,04]; ^^ OR z badania: 23,62 [8,57; 65,11]

Średnia dla największej procentowej zmiany odpowiedzi PSA w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC wynosiła -20,9%, podczas gdy w grupie leczonej BSC było to +50,4%.

Tabela 22. Największa procentowa zmiana stężenia PSA względem *baseline* (raport Novartis)

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

mediana okresu obserwacji 20,9 mies.

Mediana czasu trwania odpowiedzi PSA była dłuższa w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą BSC (8,9 vs 4,4 mies.).

Tabela 23. Czas trwania odpowiedzi, w postaci obniżenia stężenia PSA  $\geq 50\%$  (raport Novartis)

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

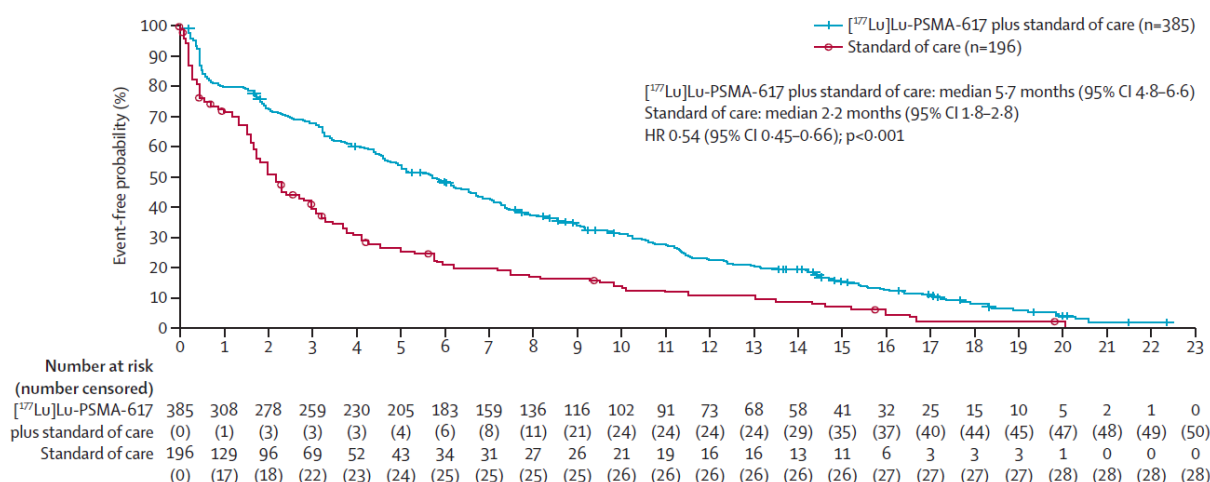
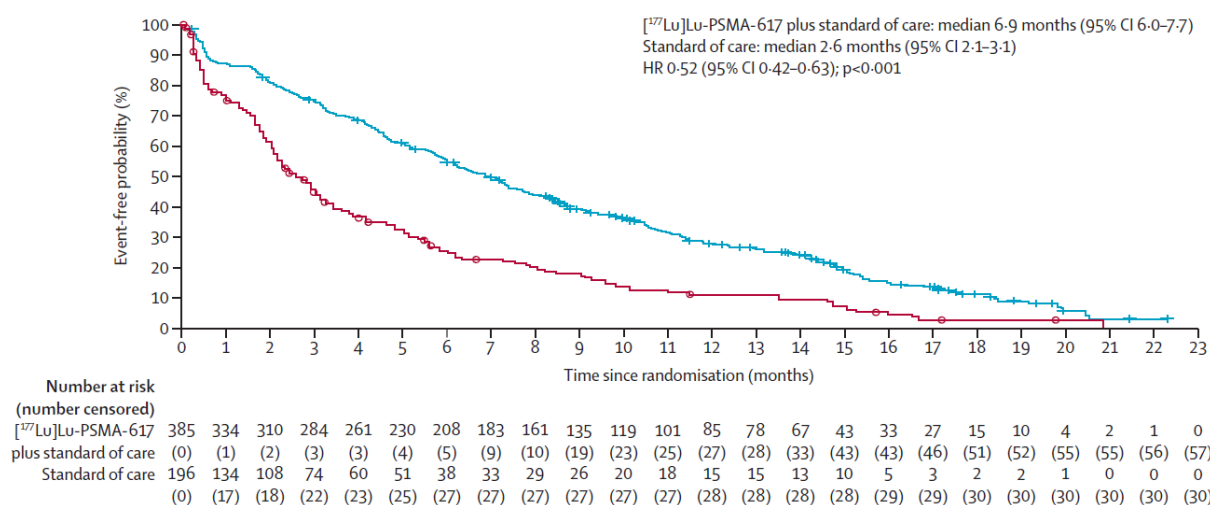
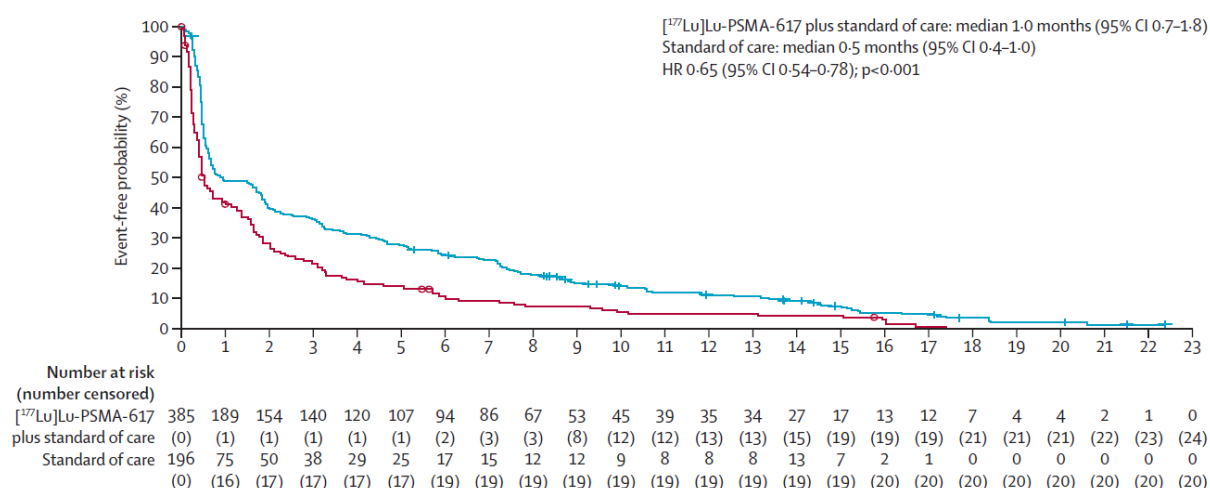
mediana okresu obserwacji 20,9 mies.

## Jakość życia

Jakość życia w badaniu VISION oceniano przy pomocy narzędzi FACT-P, BPI-SF oraz EQ-5D. W analizie podstawowej czas do pogorszenia wyniku rozumiane były jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku (w skali FACT-P spadek o  $\geq 10$  pkt, w skali BPI-SF wzrost o  $\geq 30\%$  i  $\geq 2$  pkt), klinicznej progresji lub zgonu. Wyniki badania VISION wskazują, że u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC czas do pogorszenia wyniku ogólnego oraz subdomen w skali FACT-P, wyniku skali oceny nasilenia bólu BPI-SF i wyniku EQ-5D-5L był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu z pacjentami leczonymi BSC (HR = 0,54 [0,45; 0,66] dla FACT-P, HR = 0,52 [0,43; 0,63] dla BPI-SF i HR = 0,65 [0,54; 0,78] dla EQ-5D-5L). Również czas do poprawy po wystąpieniu pogorszenia wyniku w skali BPI-SF był istotnie krótszy w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC względem BSC.

**Tabela 24. Czas do pogorszenia jakości życia pacjentów (przy uwzględnieniu progresji choroby i zgonu) (Fizazi 2023)**

| Domena                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                  | BSC |                  | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|-----|------------------|-----------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | N                                | Mediana [95% CI] | N   | Mediana [95% CI] | HR [95% CI]                             | p                |
| <b>Czas do pogorszenia wyniku FACT-P<sup>a</sup> [mies.]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                  |                  |     |                  |                                         |                  |
| Ogółem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 385                              | 5,7 [4,8; 6,6]   | 196 | 2,2 [1,8; 2,8]   | <b>0,54 [0,45; 0,66]</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| Ocena bólu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 385                              | 4,6 [3,4; 5,0]   | 196 | 1,8 [1,6; 2,1]   | <b>0,55 [0,45; 0,66]</b>                | bd               |
| TOI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 385                              | 6,0 [5,0; 6,9]   | 196 | 2,2 [1,8; 2,9]   | <b>0,56 [0,46; 0,68]</b>                | bd               |
| Ocena raka prostaty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 385                              | 3,9 [3,3; 4,6]   | 196 | 1,8 [1,6; 2,3]   | <b>0,62 [0,51; 0,76]</b>                | bd               |
| Dobrostan fizyczny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 385                              | 4,7 [3,9; 6,1]   | 196 | 1,8 [1,6; 2,3]   | <b>0,51 [0,42; 0,62]</b>                | bd               |
| Dobrostan społeczny lub rodzinny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 385                              | 5,9 [5,1; 6,9]   | 196 | 2,9 [2,3; 3,5]   | <b>0,55 [0,45; 0,67]</b>                | bd               |
| Dobrostan emocjonalny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 385                              | 6,6 [5,7; 7,3]   | 196 | 2,4 [1,9; 3,0]   | <b>0,52 [0,43; 0,63]</b>                | bd               |
| Dobrostan funkcjonalny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 385                              | 4,6 [3,3; 5,2]   | 196 | 2,0 [1,6; 2,6]   | <b>0,61 [0,51; 0,74]</b>                | bd               |
| <b>Czas do pogorszenia wyniku BPI-SF<sup>b</sup> [mies.]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                  |                  |     |                  |                                         |                  |
| Nasilenie bólu (Sartor 2021)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 328                              | 5,9 [4,8; 6,9]   | 166 | 2,2 [1,8; 2,8]   | <b>0,52 [0,43; 0,63]</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| Nasilenie bólu (Fizazi 2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 385                              | 6,9 [6,0; 7,7]   | 196 | 2,6 [2,1; 3,1]   | <b>0,52 [0,42; 0,63]</b>                | bd               |
| Uciążliwość dolegliwości bólowych (raport Novartis, NCT03511664)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 330                              | 5,0 [4,2; 6,1]   | 166 | 2,3 [1,7; 2,9]   | bd                                      | bd               |
| Uciążliwość dolegliwości bólowych (Fizazi 2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 385                              | 5,9 [5,0; 6,8]   | 196 | 2,9 [2,3; 3,5]   | <b>0,62 [0,51; 0,75]</b>                | bd               |
| Największe nasilenie bólu (raport Novartis, NCT03511664)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 332                              | 5,0 [4,2; 5,9]   | 169 | 2,0 [1,7; 2,2]   | <b>0,51 [0,42; 0,63]</b>                | bd               |
| <b>Czas do poprawy po wystąpieniu pogorszenia wyniku BPI-SF [mies.]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |                  |     |                  |                                         |                  |
| Nasilenie bólu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 144                              | 2,8 [1,9; 4,2]   | 76  | 4,2 [2,8; 11,3]  | <b>0,69 [0,54; 0,87]</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| Uciążliwość dolegliwości bólowych (raport Novartis, NCT03511664)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 176                              | 3,0 [2,8; 4,4]   | 72  | 2,8 [1,7; NA]    | bd                                      | bd               |
| <b>Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L<sup>c</sup> [mies.]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |                  |     |                  |                                         |                  |
| Ogółem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 385                              | 1,0 [0,7; 1,8]   | 196 | 0,5 [0,4; 1,0]   | <b>0,65 [0,54; 0,78]</b>                | bd               |
| Pogorszenie $\geq 10$ pkt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 385                              | 5,9 [4,7; 7,1]   | 196 | 2,0 [1,6; 2,4]   | <b>0,51 [0,42; 0,62]</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| <p>NA – nie osiągnięto; TOI (ang. trial outcome index) – suma punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT swojej dla nowotworu gruczołu krokowego.</p> <p>a) Oceniano czas od momentu <i>baseline</i>, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako spadek <math>\geq 10</math> punktów w skali ogólnej, o <math>\geq 2</math> punkty w podskali do oceny bólu oraz <math>\geq 3</math> punktów w podskali dla raka prostaty, klinicznej progresji choroby lub zgonu.</p> <p>b) Oceniano czas od momentu <i>baseline</i>, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako zwiększenie <math>\geq 30\%</math> lub <math>\geq 2</math> punkty w skali nasilenia bólu, największego nasilenia bólu lub uciążliwości dolegliwości bólowych, klinicznej progresji choroby lub zgonu;</p> <p>c) Oceniano czas do pogorszenia wyniku (brak zmiany wyniku lub pogorszenie), klinicznej progresji choroby lub zgonu</p> |                                  |                  |     |                  |                                         |                  |

Rysunek 7. Czas do pogorszenia o  $\geq 10$  punktów w skali FACT-P, klinicznej progresji choroby lub zgonu (Fizazi 2023)Rysunek 8. Czas do pogorszenia o  $\geq 30\%$  lub  $\geq 22$  punkty w skali BPI-SF do oceny nasilenia bólu, klinicznej progresji choroby lub zgonu (Fizazi 2023)

Rysunek 9. Czas do pogorszenia wyniku EQ-5D-5L, klinicznej progresji choroby lub zgonu (Fizazi 2023)

Wyniki analizy *post hoc* czasu do pogorszenia jakości życia pacjentów bez uwzględnienia progresji choroby i zgonu znajdują się w AKL wnioskodawcy w tabeli oraz wykresach w rozdz. 5.1.1.6. Wyniki w większości punktów również wskazują na IS korzyść na rzecz interwencji względem grupy kontrolnej, jedynie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie czasu do pogorszenia dobrostanu społecznego lub rodzinnego w wyniku FACT-P.

W odniesieniu do średniej zmian wyników jakości życia ocenianej na koniec okresu leczenia względem wartości wyjściowych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC a BSC.

Tabela 25. Zmiana wyników oceny jakości życia pacjentów na koniec okresu interwencji względem wartości wyjściowych (Fizazi 2023, raport Novartis, NCT03511664)

| Narzędzie oceny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                   | BSC |                   | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----|-------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N                                | Średnia [SD]      | N   | Średnia [SD]      | MD [95% CI]                             |
| FACT-P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 161                              | -9,4 (21,64)      | 86  | -10,4 (18,59)     | 1,0 [-4,16; 6,16]**                     |
| BPI-SF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 165                              | 0,46 (2,415)      | 88  | 0,50 (2,405)      | 0,04 [-0,66; 0,58]**                    |
| EQ-5D-5L (skala użyteczności)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 163                              | -0,0939 (0,22698) | 85  | -0,0900 (0,21223) | -0,004 [-0,06; 0,05]                    |
| EQ-5D-5L VAS^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 163                              | -8,9 (22,07)      | 86  | -10,1 (21,49)     | 1,20 [-4,47; 6,87]                      |
| * 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; |                                  |                   |     |                   |                                         |
| ^ Wizualna skala analogowa, w której 0 oznacza najgorszy, a 100 – najlepszy wyobrażalny stan zdrowia.                                                                                                                                                                                                                               |                                  |                   |     |                   |                                         |
| **obliczenia Agencji (Review Manager v. 5.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                  |                   |     |                   |                                         |

Wyniki średnie najmniejszych kwadratów dla zmiany względem wartości wyjściowych wyników oceny jakości życia pacjentów na koniec okresu interwencji przedstawiono w tabeli 26. AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.1.1.6.

Badanie eksperymentalne

Badanie Murthy 2024 to retrospektywne, wieloośrodkowe badanie o charakterze eksperymentalnym, do którego włączono dorosłych mężczyzn z progresją mCRPC, którzy otrzymali <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) przed datą rejestracji produktu leczniczego Pluvicto. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 stosowanego w ramach EAP i porównanie ich z wynikami badania rejestracyjnego VISION. Szczegółową charakterystykę badania przedstawiono w rozdz. 4.2. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite – OS

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) Murthy 2024 wyniosło 15,1 miesiąca (okres obserwacji 19,1 mies.). Wynik ten był zbliżony do uzyskanego w badaniu VISION, gdzie było to 15,3 mies. w grupie badanej.

OS u pacjentów z początkowym stanem sprawności wg ECOG 0 – 1 i ≥2 wynosiło odpowiednio 15,9 i 6,6 miesiąca.

Tabela 26. Przeżycie całkowite [mies.] pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617

| Analiza                                                                                                                                                 | Murthy 2024 |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
|                                                                                                                                                         | N           | Mediana [95% CI]  |
| Populacja ITT                                                                                                                                           | 117         | 15,1 [11,7; 18,5] |
| Stan sprawności wg ECOG 0-1                                                                                                                             | 88          | 15,9 [13,2; 19,9] |
| Stan sprawności wg ECOG ≥2                                                                                                                              | 29          | 6,6 [5,0; NR]     |
| W abstrakcie Calais 2024 podano medianę OS równą 13,7 mies. dla krótszego okresu obserwacji (14,7 mies.). Mediana okresu obserwacji wyniosła 19,1 mies. |             |                   |

Tabela 27. Estymowane prawdopodobieństwo OS w kolejnych punktach czasowych pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w badaniu prowadzonym w ramach rozszerzonego dostępu do terapii

| Punkt czasowy                           | Murthy 2024 |                                  |
|-----------------------------------------|-------------|----------------------------------|
|                                         | N           | Prawdopodobieństwo (SE) [95% CI] |
| 12 mies.                                | 117         | 57% (bd) [48; 67]                |
| 18 mies.                                | 117         | 42% (bd) [33; 53]                |
| 24 mies.                                | 117         | 27% (bd) [18; 39]                |
| Wyniki podano w zaokrągleniu do całości |             |                                  |

Odpowiedź PSA

W badaniu Murthy 2024 obniżenie PSA o ≥50% względem wartości wyjściowych (odpowiedź PSA) wystąpiła u 42% pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Wartości te były podobne do uzyskanych w badaniu VISION (46% w grupie otrzymującej lek). Mediana przeżycia bez progresji PSA wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 3,2 – 8,0).

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności

| Punkt końcowy                                                                                                                                                                    | Murthy 2024   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                                                                                                  | n/N (%)       |
| Potwierdzone obniżenie PSA ≥50%                                                                                                                                                  | 47/111 (42,3) |
| Spośród 117 pacjentów włączonych do badania, u 3 wystąpił brak danych oraz u 3 niewykrywalny PSA. W abstrakcie Calais 2024 podano odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA równy 40%. |               |

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Przeżycie całkowite – OS

Mediana przeżycia całkowitego (OS) pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej wynosiła od ponad 8 mies. w podgrupie pacjentów z przerzutami do wątroby (Muniz 2024, rysunek poniżej), do około 21 mies. w Muniz 2025 w populacji ogólnej.

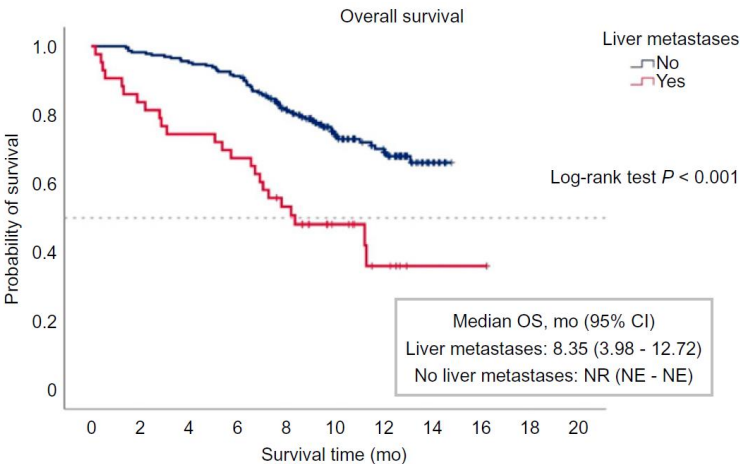
Tabela 29. Przeżycie całkowite [mies.] pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

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

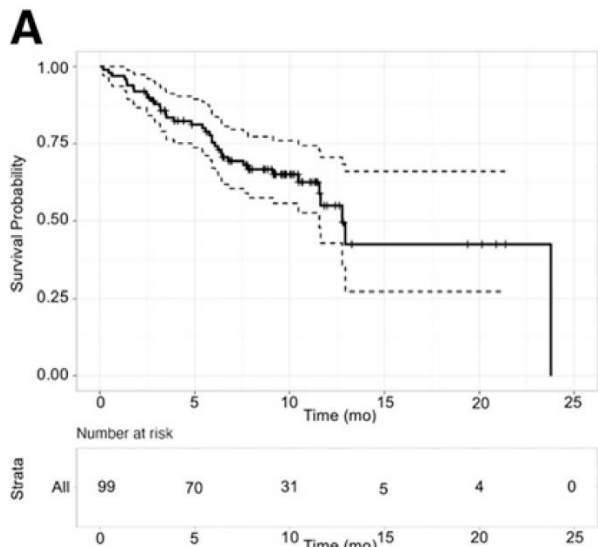
NR (ang. not reached) – nie osiągnięto; NE (ang. not estimable) – niewystarczająca liczba zdarzeń do oszacowania

\* W badaniu Muniz 2025 wykazano istotną statystycznie różnicę między OS w podgrupie pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + ARPI, a podgrupą chorych otrzymujących <sup>177</sup>Lu-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).

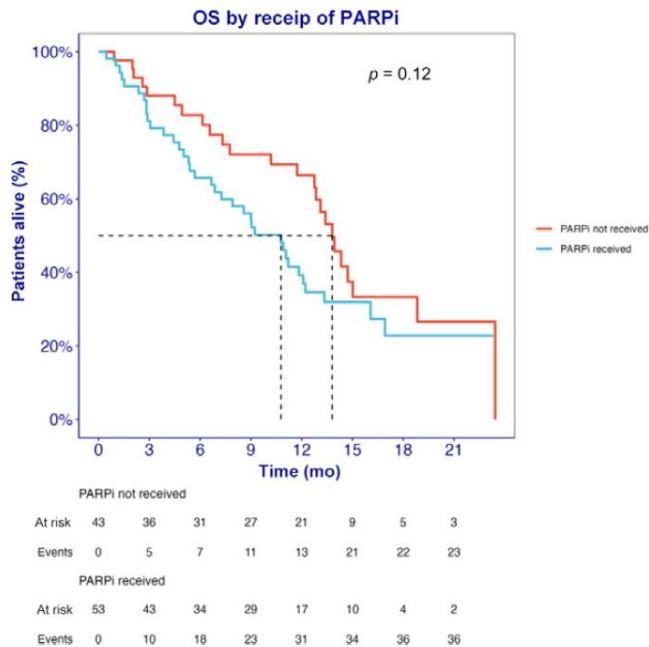
^ W badaniu Raychaudhuri 2025 w podgrupie pacjentów z mutacjami BRCA2 nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP, mediana OS wyniosła 19 mies. [13; NR], a wśród pacjentów z mutacjami BRCA2 leczonych uprzednio inhibitorami PARP – 5,3 mies. [2,8; NR], z kolei w podgrupie pacjentów z mutacjami ATM nieleczonych 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.



Rysunek 10. Przeżycie całkowite pacjentów w podgrupach ze względu na obecność przerzutów do wątroby w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej Muniz 2024 (mediana okresu obserwacji – 10 mies.)



Rysunek 11. Przeżycie całkowite pacjentów w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej Tuchayi 2024 (mediana okresu obserwacji – 7,5 mies.)



Rysunek 12. Przeżycie całkowite pacjentów w zależności od uprzedniej terapii inhibitorami PARP w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej Raychaudhuri 2025 (mediana okresu obserwacji – bd.)

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Tuchayi 2024 przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w grupie 41 pacjentów z mierzalną chorobą. Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR), ocenianą zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, wyniósł 32%, w tym jeden pacjent miał całkowitą odpowiedź. Stabilną chorobę raportowano u 44% pacjentów, a progresję u 24% pacjentów. W badaniu Poterszman 2025 stabilną chorobę stwierdzono u 16 (14,7%) pacjentów.

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 oceniana w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – obliczenia Agencji

| Punkt końcowy            | Tuchayi 2024* | Poterszman 2025 |
|--------------------------|---------------|-----------------|
|                          | n/N (%)       | n/N (%)         |
| Ogólna odpowiedź (ORR)   | 13/41 (31,7)  | bd              |
| Całkowita odpowiedź (CR) | 1/41 (2,4)    | bd              |
| Częściowa odpowiedź (PR) | 12/41 (29,3)  | bd              |
| Stabilna choroba (StD)   | 18/41 (43,9)  | 16/109 (14,7)   |
| Progresja choroby (PD)   | 10/41 (24,4)  | bd              |

| Punkt końcowy       | Tuchayi 2024* | Poterszman 2025 |
|---------------------|---------------|-----------------|
|                     | n/N (%)       | n/N (%)         |
| Nieznana odpowiedź  | bd            | bd              |
| *obliczenia Agencji |               |                 |

Odpowiedź PSA

Obniżenie stężenia PSA o co najmniej 50% względem wartości początkowej w badaniach rzeczywistej praktyki miało miejsce u od 41% (Gafita 2024) do 66% (Yadav 2024) pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Ponadto w badaniu Muniz 2024 wskazano, że u pacjentów z obecnością przerzutów do wątroby odpowiedź PSA występowała rzadziej, niż w przypadku ich braku.

Tabela 31. Odpowiedź PSA na leczenie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 oceniana w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                | Potwierdzone obniżenie PSA ≥50% |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                | n/N (%)                         |
| Gafita 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                | 30/74 (40,5)*                   |
| Muniz 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Obecność przerzutów do wątroby | 13/43 (30,2)                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Brak przerzutów do wątroby     | 106/213 (49,8)                  |
| Muniz 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                | 123/256 (48,0)^                 |
| Losee 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                | 66/146 (45%)                    |
| Tuchayi 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                | 60/99 (60,6)^                   |
| Yadav 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                | 81/122 (66,4)                   |
| Raychaudhuri 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                | 64/126 (50,8)                   |
| Raychaudhuri 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                | 54/100 (54,0)**,*               |
| * U 2/76 pacjentów brakowało wyników oznaczeń PSA w momencie baseline i nie zostali uwzględnieni w ocenie;<br>^ 95%CI = [0,50; 0,69]<br>** Brak istotnej statystycznie różnicy między podgrupą pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorami PARP (59,6%), a podgrupą chorych leczonych uprzednio PARPi (49,1%), p=0,29. Mediana czasu do progresji PSA wyniosła 9,1 mies. w grupie nieprzejmującej wcześniej PARPi oraz 4,8 mies w grupie przyjmującej inhibitory PARP<br>^^ W badaniu Muniz 2025, odpowiedź PSA uzyskał podobny odsetek pacjentów leczonych <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + ARPI (49,1%) oraz leczonych <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 bez ARPI (47,3%), p=0,786.<br>* W badaniu Raychaudhuri 2025 w podgrupie pacjentów z mutacjami BRCA2 nieleczonych uprzednio PARPi, odpowiedź PSA została osiągnięta przez 8/9 (89%) chorych, a wśród pacjentów z mutacjami BRCA2 leczonych uprzednio PARPi – 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 |                                |                                 |

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie RCT VISION

Mediana czasu ekspozycji na <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 u 529 pacjentów wyniosła 6,9 (zakres 0,3 – 10,2) miesiąca z medianą 5 cykli leczenia (zakres 1 – 6), a z uwzględnieniem BSC 7,6 (0,3 – 31,3) mies. W grupie kontrolnej BSC było kontynuowane odpowiednio przez 2,1 (0 – 26) miesiące i 2 (1 – 14) cykle. Odsetek pacjentów z ≥1 opóźnieniem cyklu wyniósł 29,9% (158 pacjentów) w grupie badanej i 7,8% (16 pacjentów).

W badaniu VISION dane wskazują, że stosowanie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC związane jest z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem (NNH = 6 [4; 10]) i zdarzeń ≥3. stopnia (NNH = 6 [4; 14]), AEs związanych z leczeniem ogółem (NNH = 1 [1; 2]) i ≥3. stopnia (NNH = 4 [3; 5]) oraz SAE ogółem (NNH = 11 [6; 89]). Nie było istotnej różnicy między grupami w zakresie SAE w stopniu ≥3. oraz AEs prowadzących do zgonu. W grupie badanej AEs prowadziły do zaprzestania leczenia ogółem u 63 (11,9%) pacjentów a AEs stopnia ≥3. u 37 (7%) pacjentów.

Biorąc pod uwagę poszczególne AEs, istotnie częściej w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC występowały uczucie zmęczenia ogółem i w st. ≥3., suchość w ustach, nudności, niedokrwistość ogółem i w st. ≥3., zmniejszone łaknienie, zaparcia, biegunki, wymioty, małopłytkowość ogółem i w st. ≥3., limfopenia ogółem i w st. ≥3., leukopenia, zakażenia układu moczowego ogółem i w st. ≥3. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zdarzenia niepożądane w badaniu VISION (Sartor 2021)

| Punkt końcowy                                                                                                                           |         | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC            | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC vs BSC |                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------------|---------------------------|----|
|                                                                                                                                         |         | n/N (%)                          | n/N (%)        | RR [95% CI]*                            | RD/NNH [95% CI]*          | p  |
| Ogółem ^                                                                                                                                |         |                                  |                |                                         |                           |    |
| AEs                                                                                                                                     | ogółem  | 519/529 (98,1)                   | 170/205 (82,9) | <b>1,18 [1,11; 1,26]</b>                | <b>NNH = 6 [4; 10]</b>    | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 279/529 (52,7)                   | 78/205 (38,0)  | <b>1,39 [1,14; 1,68]</b>                | <b>NNH = 6 [4; 14]</b>    | bd |
| AEs związane z leczeniem                                                                                                                | ogółem  | 451/529 (85,3)                   | 59/205 (28,8)  | <b>2,96 [2,38; 3,68]</b>                | <b>NNH = 1 [1; 2]</b>     | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 150/529 (28,4)                   | 8/205 (3,9)    | <b>7,27 [3,63; 14,53]</b>               | <b>NNH = 4 [3; 5]</b>     | bd |
| AEs 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)  | <b>1,31 [1,02; 1,67]</b>                | <b>NNH = 11 [6; 89]</b>   | 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 |
| AEs 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 AEs                                                                                                                        |         |                                  |                |                                         |                           |    |
| Zmęczenie                                                                                                                               | ogółem  | 228/529 (43,1)                   | 47/205 (22,9)  | <b>1,88 [1,44; 2,46]</b>                | <b>NNH = 4 [3; 7]</b>     | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 31/529 (5,9)                     | 3/205 (1,5)    | <b>4,00 [1,24; 12,95]</b>               | <b>NNH = 22 [14; 55]</b>  | bd |
| Suchość w ustach                                                                                                                        | ogółem  | 205/529 (38,8)                   | 1/205 (0,5)    | <b>79,44 [11,21; 562,92]</b>            | <b>NNH = 2 [2; 2]</b>     | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 0/529 (0)                        | 0/205 (0)      | -                                       | -                         | -  |
| Nudności                                                                                                                                | ogółem  | 187/529 (35,3)                   | 34/205 (16,6)  | <b>2,13 [1,54; 2,96]</b>                | <b>NNH = 5 [3; 8]</b>     | 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)  | <b>2,41 [1,66; 3,50]</b>                | <b>NNH = 5 [4; 8]</b>     | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 68/529 (12,9)                    | 10/205 (4,9)   | <b>2,64 [1,38; 5,02]</b>                | <b>NNH = 12 [8; 25]</b>   | bd |
| Zmniejszone łaknienie                                                                                                                   | ogółem  | 112/529 (21,2)                   | 30/205 (14,6)  | <b>1,45 [1,00; 2,09]</b>                | <b>NNH = 15 [8; 173]</b>  | 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)  | <b>1,80 [1,18; 2,75]</b>                | <b>NNH = 11 [6; 28]</b>   | 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)    | <b>6,46 [2,88; 14,49]</b>               | <b>NNH = 6 [4; 8]</b>     | 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)   | <b>2,98 [1,71; 5,19]</b>                | <b>NNH = 7 [5; 12]</b>    | 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)    | <b>3,92 [2,01; 7,62]</b>                | <b>NNH = 7 [5; 11]</b>    | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 42/529 (7,9)                     | 2/205 (1,0)    | <b>8,14 [1,99; 33,31]</b>               | <b>NNH = 14 [10; 23]</b>  | bd |
| Limfopenia                                                                                                                              | ogółem  | 75/529 (14,2)                    | 8/205 (3,9)    | <b>3,63 [1,78; 7,40]</b>                | <b>NNH = 9 [7; 15]</b>    | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 41/529 (7,8)                     | 1/205 (0,5)    | <b>15,89 [2,20; 114,75]</b>             | <b>NNH = 13 [10; 20]</b>  | bd |
| Leukopenia                                                                                                                              | ogółem  | 66/529 (12,5)                    | 4/205 (2,0)    | <b>6,39 [2,36; 17,32]</b>               | <b>NNH = 9 [7; 14]</b>    | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 13/529 (2,5)                     | 1/205 (0,5)    | 5,04 [0,66; 38,26]                      | <b>NNH = 50 [27; 292]</b> | bd |
| Zakażenie układu moczowego                                                                                                              | ogółem  | 58/529 (11,0)                    | 2/205 (1,0)    | <b>11,24 [2,77; 45,59]</b>              | <b>NNH = 10 [7; 14]</b>   | bd |
|                                                                                                                                         | ≥3. st. | 20/529 (3,8)                     | 1/205 (0,5)    | <b>7,75 [1,05; 57,38]</b>               | <b>NNH = 30 [19; 71]</b>  | 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 |
| *obliczenia własne wnioskodawcy; ^Mediana czasu ekspozycji: 6,9 mies. ( <sup>177</sup> Lu-PSMA-617), 7,8 mies. (BSC) vs 2,1 mies. (BSC) |         |                                  |                |                                         |                           |    |

W analizie AEs uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie zdarzenia ogółem występowały częściej w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast AEs w st. ≥3. występowały rzadziej w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC (91,1 vs 135,1 / 100 pacjentolat).

W poszczególnych AEs z uwzględnieniem czasu ekspozycji na leczenie w grupie interwencji <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC częściej występowały suchość w ustach, małopłytkowość, leukopenia, biegunka i zakażenie układu

moczowego natomiast w grupie kontrolnej BSC częściej występowały zdarzenia nerkowe, mięśniowo-szkieletowe, zmniejszone łaknienie oraz obniżenie masy ciała.

**Tabela 33. Częstość zdarzeń niepożądanych dostosowana do ekspozycji na leczenie (Chi 2024)**

| Punkt końcowy                                                                                                       |         | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC | BSC    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------|--------|
|                                                                                                                     |         | Częstość/100 pacjentolat         |        |
| AEs                                                                                                                 | 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      |
| 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 <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,1 mies. w grupie BSC. |         |                                  |        |

Odsetek występowania AEs ogółem oraz AEs ogółem związanych ze stosowaniem <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC była zbliżona w grupie pacjentów którzy otrzymali 1–4 dawek oraz grupie otrzymującej 5–6 dawek terapii, natomiast zdarzenia w stopniu ≥3. st. występowały rzadziej w grupie pacjentów z 5–6 dawkami.

**Tabela 34. Zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC – analiza w podgrupach ze względu na liczbę otrzymanych dawek (Chi 2024)**

| Punkt końcowy                                                                                                       |         | <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                     |         | 1 – 4 dawek<br>n/N (%)           | 5 – 6 dawek<br>n/N (%) |
| AEs                                                                                                                 | 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)          |
| AEs 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 <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 + BSC oraz 2,1 mies. w grupie BSC. |         |                                  |                        |

Analizę wyników z dodatkowego badania (VISION substudy) przedstawiono w tabelach 30. i 31. w rozdz. 5.1.2. AKL wnioskodawcy.

**Badanie eksperymentalne i badania RWD**

W badaniu eksperymentalnym Murthy 2024 (badanie EAP, rozszerzonego dostępu) odsetek pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, u których wystąpiły AEs prowadzące do zaprzestania terapii wyniósł 13% (w tym 6% AEs w st. ≥3.). Autorzy Murthy 2024 zestawili wyniki EAP z wynikami grupy badanej z RCT VISION i wskazali, że u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w ramach EAP częściej występowała limfopenia w stopniu ≥3 niż w badaniu VISION (odpowiednio 34% vs 8%), a wskaźniki częstości występowania anemii, trombocytopenii, neutropenii oraz leukopenii w stopniu ≥3 są podobne w obu badaniach).

W badaniu Gafita 2024 w ramach hematologicznych AEs raportowano jakąkolwiek niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, neutropenię lub limfopenię u odpowiednio 19 (25%), 25 (33%), 30 (40%), 24 (32%) i 40 (53%) pacjentów, natomiast zdarzenia te stopnia 3 lub wyższego, tj. niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenię, leukopenię lub limfopenię obserwowano odpowiednio u 9 (12%), 3 (4%), 1 (1%), 1 (1%) i 19 (25%) pacjentów. Kserostomię stopnia 1 zaobserwowano u 22 (28%) pacjentów, a stopnia 2 u 1 (1%) pacjenta, zmęczenie u 10 (13%), nudności u 4 (5%). Nie zaobserwowano przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych oraz nie wystąpił żaden zgon związany z leczeniem.

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej z badania Tuchayi 2024 należy traktować z ostrożnością, gdyż dane podane w głównej publikacji nie są zgodne z danymi podanymi w suplemencie do tej publikacji

**Tabela 35. Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w badaniu eksperymentalnym (Murthy 2024 – program rozszerzonego dostępu) i badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej**

| Punkt końcowy                                                                                                                                                                                                                                                                       |         | Murthy 2024    | Gafita 2024    | Tuchayi 2024 * |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         | n/N (%)        | n/N (%)        | n/N (%)        |
| AEs prowadzące do zaprzestania terapii                                                                                                                                                                                                                                              | ogółem  | 15/117 (12,8)  | 0/76 (0,0)     | bd             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥3. st. | 7/117 (6,0)    | 0/76 (0,0)     | bd             |
| Zgon związany z leczeniem                                                                                                                                                                                                                                                           | -       | -              | 0/76 (0,0)     | bd             |
| Poszczególne AEs                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |                |                |                |
| Niedokrwistość                                                                                                                                                                                                                                                                      | ogółem  | 44/105 (41,9)* | 19/76 (25,0)   | bd             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥3. st. | 19/105 (18,1)* | 9/76 (11,8)    | 33/99 (33,3)   |
| Małopłytkowość                                                                                                                                                                                                                                                                      | ogółem  | 51/104 (49,0)^ | 25/76 (32,9)   | bd             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥3. st. | 13/104 (12,5)^ | 3/76 (3,9)     | 21/99 (21,2)   |
| Neutropenia                                                                                                                                                                                                                                                                         | ogółem  | 32/99 (32,3)** | 24/76 (32)     | -              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥3. st. | 3/99 (3,0)**   | 1/76 (1)       | -              |
| Limfopenia                                                                                                                                                                                                                                                                          | ogółem  | 65/99 (65,7)** | 40/76 (52,6)   | bd             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥3. st. | 34/99 (34,3)** | 19/76 (25,0)   | bd             |
| Leukopenia                                                                                                                                                                                                                                                                          | ogółem  | 49/104 (47,1)^ | 30/76 (39,5)   | bd             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ≥3. st. | 5/104 (4,8)^   | 1/76 (1,3)     | 7/99 (7,1)     |
| Suchość w ustach                                                                                                                                                                                                                                                                    | ogółem  | -              | 23/76 (30,3)^^ | 43/99 (43,4)   |
| Zmęczenie                                                                                                                                                                                                                                                                           | ogółem  | -              | 10/76 (13,2)   | bd             |
| Nudności                                                                                                                                                                                                                                                                            | ogółem  | -              | 4/76 (5,3)     | bd             |
| * Brak danych nt. wyników 12 pacjentów; ^ Brak danych nt. wyników 13 pacjentów; ** Brak danych nt. wyników 18 pacjentów; ^^ kserostomia o stopniu nasilenia 1 lub 2; * dane podane w treści publikacji Tuchayi 2024 nie są zgodne z danymi podanymi w suplemencie do tej publikacji |         |                |                |                |
| Mediany okresu obserwacji: Murthy 2024 – 19,1 mies.; Gafita 2024 – 12 mies.; Tuchayi 2024 – 7,5 mies.                                                                                                                                                                               |         |                |                |                |

**4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Agencja odnalazła dodatkowe badania na etapie weryfikacji wymagań minimalnych dla analiz (wymienione w rozdz. 4.1.2. niniejszej analizy). Wnioskodawca uwzględnił wyniki dla części badań w ramach uzupełnienia analiz, pozostałe badania zostały ostatecznie wykluczone z AKL wraz z podaniem odpowiedniego uzasadnienia.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Najczęściej występujące działania niepożądane wg ChPL Pluvicto

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u  $\geq 1/10$  pacjentów) wszystkich stopni nasilenia obejmują: uczucie zmęczenia (48,0%), suchość w ustach (39,3%), nudności (35,7%), niedokrwistość (31,9%), zmniejszone łaknienie (21,4%), zaparcia (20,2%), wymioty (19,1%), biegunka (19,1%), małopłytkowość (17,2%), leukopenia (15,7%), limfopenia (14,2), zakażenie układu moczowego (11,9%), ból brzucha (11,5%) i zmniejszenie masy ciała (11%), obrzęki obwodowe (10%).

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3 do 4 obejmują: niedokrwistość (12,9%), małopłytkowość (7,9%), limfopenię (7,8%) i uczucie zmęczenia (6,6%). Pancytopenię stopnia 5 (śmiertelną) zgłoszono u 2 pacjentów, którzy otrzymali Pluvicto + BSC. Informacje podano na podstawie badania VISION.

Pancytopenię stopnia 5 (śmiertelną) zgłoszono u 2 pacjentów i niewydolność szpiku kostnego stopnia 5 (śmiertelną) zgłoszono u 1 pacjenta, którzy otrzymali Pluvicto + BSC.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Pluvicto (wybrane)

###### Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione prawdopodobną korzyścią. W każdym przypadku należy podać możliwie najmniejszą dawkę promieniowania, która pozwoli uzyskać wymagane działanie terapeutyczne.

###### Ryzyko związane z narażeniem na promieniowanie

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

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

###### Przygotowanie pacjenta

Należy zachęcać pacjentów, aby zwiększyli doustne przyjmowanie płynów i jak najczęściej oddawali mocz, aby zmniejszyć napromieniowanie pęcherza moczowego, zwłaszcza po podaniu dużej dawki, np. w przypadku terapii radionuklidem.

###### Po procedurze

Zanim pacjent zostanie wypisany ze szpitala lekarz medycyny nuklearnej lub pracownik fachowego personelu medycznego powinien wyjaśnić niezbędne środki ostrożności ochrony przed promieniowaniem, których pacjent powinien przestrzegać, aby ograniczyć do minimum ekspozycję innych osób na promieniowanie.

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

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

###### Mielosupresja

W badaniu VISION mielosupresja, w tym przypadki śmiertelne, występowała częściej u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z najlepszym leczeniem standardowym (BSC) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko BSC.

Przed i po leczeniu produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać hematologiczne badania laboratoryjne, w tym oznaczenie stężenia hemoglobiny, liczby białych krwinek, bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i liczby płytek krwi. W zależności od nasilenia mielosupresji podawanie produktu leczniczego Pluvicto należy wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie, a pacjentów należy leczyć odpowiednio do stanu klinicznego.

### Toksyczny wpływ na nerki

W badaniu VISION toksyczny wpływ na nerki występował częściej u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z BSC w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali tylko BSC.

Przed i po podaniu produktu leczniczego Pluvicto, należy zachęcać pacjentów, aby zwiększyli doustne przyjmowanie płynów i jak najczęściej oddawali mocz, zwłaszcza po podaniu dużej dawki, np. w przypadku terapii radionuklidem. Przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonywać badania laboratoryjne oceniające czynność nerek, w tym oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i wyliczony ClCr. W zależności od nasilenia toksycznych działań na nerki podawanie produktu leczniczego Pluvicto należy wstrzymać, zmniejszyć dawkę lub definitywnie zakończyć leczenie.

### Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka u tych pacjentów ponieważ możliwe jest zwiększone narażenie na promieniowanie.

Oczekuje się, że ekspozycja (AUC) na lutetu (<sup>177</sup>Lu) wipiwotyd-tetraksetan będzie wzrastać wraz z nasileniem zaburzeń czynności nerek. Pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia działań toksycznych. Należy często monitorować czynność nerek i działania niepożądane u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Pluvicto u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z wyjściową wartością CLcr <50 ml/min lub schyłkową niewydolnością nerek.

### Płodność

Promieniowanie lutetu (<sup>177</sup>Lu) wipiwotydu-tetraksetanu może potencjalnie wywierać działanie toksyczne na gonady męskie i spermatogenezę. Zalecana skumulowana dawka 44 400 MBq produktu leczniczego Pluvicto skutkuje dawką promieniowania pochłonięta przez jądra mieszczącą się w zakresie, w którym produkt leczniczy Pluvicto może powodować bezpłodność. Konsultacje genetyczne są zalecane w przypadku pacjentów planujących potomstwo po zakończeniu leczenia. Zamrożenie nasienia może być omówione jako opcja dla pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.

### **Komunikaty dot. bezpieczeństwa**

Na stronach EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów i ostrzeżeń dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w ChPL Pluvicto. Na stronie FDA odnaleziono informacje nt. dwóch potencjalnych sygnałów ryzyka – zespołu rozpadu guza oraz wynaczynienia, w obu przypadkach FDA oceniło istnienie potrzeby podjęcia dalszych działań.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo dane o bezpieczeństwie Pluvicto ze strony <https://www.vigiaccess.org/> zawierającą zestawienie działań niepożądanych raportowanych w ramach WHO Uppsala Drug Monitoring Centre (VigiBase) podczas stosowania zarejestrowanych leków. Od 2017 roku do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych po zastosowaniu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (7159), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (950); zaburzenia krwi i układu chłonnego (590); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy, 391); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (298), infekcje i zakażenia pasożytnicze (258). Szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.

Ponadto w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy opisano publikacje w których analizowano zdarzenia niepożądane raportowane w publicznie dostępnym systemie zgłaszania AE amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FAERS) Wu 2024 (za okres od pierwszego kwartału 2022 r. do drugiego kwartału 2024 r.) oraz Zhao 2025 (od drugiego kwartału 2022 r. do drugiego kwartału 2024 r.). W badaniach metodologie pozyskiwania uwzględnianych rekordów z bazy różniły się.

Zestawienie ciężkich zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w FAERS zgodnie z kryteriami kwalifikacji określonymi w badaniach u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 przedstawiono w tabeli poniżej. W Wu 2024 uwzględniono łącznie 6 266 zgłoszeń, w Zhao 2025 analizowano 870 zgłoszeń.

**Tabela 36. Zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 zgłoszone w systemie FAERS (Wu 2024, Zhao 2025)**

| Zdarzenia niepożądane                  | Wu 2024                     | Zhao 2025                  |
|----------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                        | Liczba zgłoszeń (%), N=6266 | Liczba zgłoszeń (%), N=870 |
| Zgon                                   | 981 (15,7)                  | 194 (22,3)                 |
| AE zagrażające życiu                   | 18 (0,3)                    | 14 (1,6)                   |
| Hospitalizacja                         | 239 (3,8)                   | 121 (13,9)                 |
| Niepełnosprawność                      | 10 (0,2)                    | 9 (1,0)                    |
| Inne SAE (znaczące zdarzenia medyczne) | 365 (5,8)                   | 532 (61,1)                 |

| Zdarzenia niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wu 2024                     | Zhao 2025                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Liczba zgłoszeń (%), N=6266 | Liczba zgłoszeń (%), N=870 |
| Kryteria włączenia:<br>Wu 20214: Unikalne zgłoszenia dla terapii <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 raportowane do systemu FAERS od I. kwartału 2022 r. do II. kwartału 2024 r.<br>Zhao 2025: Unikalne zgłoszenia dla terapii <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego raportowane do systemu FAERS od II. kwartału 2022 r. do II. kwartału 2024 r.<br>Kryteria wykluczenia:<br>Wu 2024: Nieprawidłowe rekordy (np. data wystąpienia AE poprzedzająca datę przyjęcia <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 lub data wystąpienia AE poprzedzająca datę rejestracji <sup>177</sup> Lu-PSMA-617<br>Zhao 2025: Nieprawidłowe rekordy |                             |                            |

W Wu 2024 w podsumowaniu autorzy wskazują, że działania niepożądane związane z <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 występują wkrótce po podaniu, objawiając się głównie supresją szpiku kostnego i prowadząc do różnych nieprawidłowości w morfologii krwi, a oprócz hematologicznych AEs, obserwowano spójne sygnały dotyczące działań niepożądanych, takich jak suchość w ustach, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i ogólne pogorszenie stanu zdrowia. Dodatkowo wskazano istotność statystyczną oszacowań uzyskano dla ucisku na rdzeń kręgowy, obniżenia libido.

W Zhao 2025 zidentyfikowano znane działania niepożądane (zmęczenie/osłabienie, niedokrwistość, małopłytkowość i nudności) oraz zaobserwowano działania niepożądane niewymienione na etykiecie (utrata libido, wodonercze, częstoskurcz nadkomorowy, zespół rozpadu guza i zaostrzenie objawów). Analiza podgrup wykazała, że sygnały wysokiego ryzyka obejmowały zapalenie jamy ustnej, zapalenie płuc, leukopenię i posocznicę u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Szczegółowo charakterystykę oraz wyniki z badań Wu 2024 i Zhao 2025 przedstawiono w rozdziale 6.1. AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Opracowania wtórne włączone do AKL wnioskodawcy w większości były opracowaniami z jakościową analizą danych i uwzględniały badania różnego typu, takiej jak badania prospektywne, RCT, post-hoc, meta-analizy, badania retrospektywne jednoramienne. Ważnym aspektem jest fakt, że uwzględniały one także badania dotyczące terapii z wykorzystaniem <sup>177</sup>Lu-PSMA syntetyzowanego w lokalnych laboratoriach, co w opinii wnioskodawcy jest ograniczeniem i jednocześnie wartością dodaną (patrz rozdz. 4.1.4. niniejszej analizy). Należy mieć na uwadze, że wszystkie opracowania wtórne oceniono na krytycznie niskiej jakości (AMSTAR II). Opis i wyniki opracowania wtórnego przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.

W opracowaniu Ciccicarese 2025 z najpóźniejszą datą odcięcia (do października 2024) wśród uwzględnionych w AKL, przeprowadzona analiza ilościowa badań RCT dotyczyła porównania <sup>177</sup>Lu-PSMA (<sup>177</sup>Lu-PSMA 617 lub <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T) z dowolnym komparatorem w populacji pacjentów mCRPC leczonych lub nieleczonych wcześniej. Jedynym badaniem w którym komparatorem była standardowa opieka było badanie VISION, na którym oparta jest analiza skuteczności klinicznej wnioskodawcy. Wyniki metaanalizy 5 badań RCT w Ciccicarese 2025 wskazywały na korzyść z terapii <sup>177</sup>Lu-PSMA w porównaniu z komparatorami w zakresie poprawy rPFS, PSA-PFS oraz ORR, jednakże nie stwierdzono znamiennego statystycznie wpływu na wydłużenie OS u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA w porównaniu z komparatorami (jednak dane z badań włączonych do metaanalizy były często niewystarczające do oceny tego punktu końcowego np. niedojrzałe dane, niekompletne dane, brak mocy statystycznej, wysoki odsetek zmiany terapii).

W innym opracowaniu wtórnym Dai 2025 (data odcięcia luty 2024) analizowano badania randomizowane, nierandomizowane oraz obserwacyjne, wyniki przeglądu są obarczone niepewnością ze względu na znaczną heterogeniczność (m.in. uwzględnione w analizie ilościowej danych badania miały różną metodykę i różne interwencje, w tym produkt gotowy, produkt samodzielnie syntetyzowany w laboratorium, produkt zmodyfikowany czy brak dokładnych informacji na temat produktu). W tym opracowaniu wskazano, że odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA wyniósł 49% dla <sup>177</sup>Lu-PSMA a łączna analiza wykazały istotny związek między leczeniem a poprawą OS w porównaniu z BSC.

W opracowania z analizą jakościową ogółem wskazywano na korzyści z leczenia <sup>177</sup>Lu-PSMA w zakresie skuteczności (takie jak poprawa PFS i OS, większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź PSA) oraz, że terapia jest bezpieczna i dobrze tolerowana.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności stosowania lutetu (<sup>177</sup>Lu) wipiwotydu-tetraksetanu (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617, produkt leczniczy Pluvicto) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) w leczeniu 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*), po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni  $\geq 2$  schematami CTH zawierającej taksany (IV linia) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” uzupełnionego o zaproponowane zapisy umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii.

##### Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii radiofarmaceutykiem <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (dalej: Lu-177, Pluvicto) przyjęto:

- najlepszą opiekę standardową (BSC, ang. *best-supportive care*), złożoną z:
  - farmakologicznej prewencji powikłań kostnych;
  - suplementacji wapnia i witaminy D;
  - leczenia paliatywnego bólów kostnych, w tym radioterapii;
  - kortykosterydoterapii, leczenia chirurgicznego i radioterapii ucisków rdzenia kręgowego.

Odsetki stosujących poszczególne składowe komparatora przedstawiono w rozdziale 5.1.2. AWA.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – ze względu na marginalny wpływ na wyniki przedstawionej jako wariant analizy scenariuszowej.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy (realnie 10-letni).

Przedstawiono dodatkowy scenariusz analizy w horyzoncie 5-letnim.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

##### Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla analizowanej technologii, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) i zaadaptowano do warunków polskich poprzez modyfikacje skoroszytu i wprowadzenie lokalnych danych.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów w analizie kosztów użyteczności wykorzystano kohortowy model podzielonego czasu przeżycia (PSM, ang. *Partitioned Survival Model*), w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na podstawie:

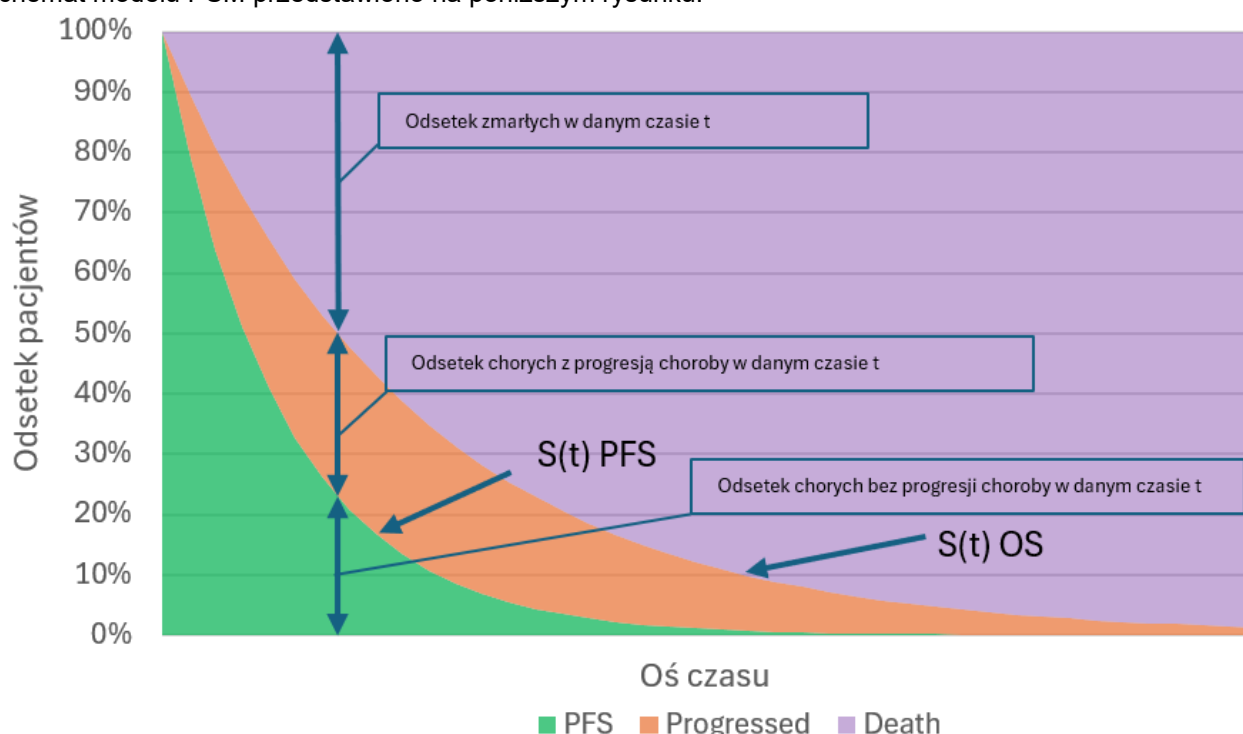
- przeżycia wolnego od progresji choroby (stan PFS) – zależny od krzywej PFS;
- przeżycia po progresji choroby (stan PD) – będący różnicą między krzywą OS i PFS;
- czasu do wystąpienia zgonu (stan pochłaniający) – będący dopełnieniem krzywej OS do jedności.

Dodatkowo w modelu uwzględniono:

- czas trwania terapii – zależny od krzywej TTD;
- prawdopodobieństwo wystąpienia objawowych zdarzeń kostnych (SSE, ang. *symptomatic skeletal events*);
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- parametry użyteczności stanów zdrowia.

Przebieg modelu rozpoczyna się od włączenia do leczenia kohorty w stanie zdrowia przed progresją choroby (PFS). Następnie u chorych prowadzona jest terapia – w zależności od przypisanej interwencji – Lu-177 lub SoC przez maksymalnie 6 cykli. Następnie pacjenci otrzymują BSC do momentu zgonu.

Schemat modelu PSM przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 13. Schemat modelu PSM (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest głównie z uwzględnieniem:

- czasu przeżycia przed progresją;
- czasu przeżycia po progresji;
- czasu do wystąpienia objawowych zdarzeń kostnych;
- przyjętej parametryzacji użyteczności stanów zdrowia – dla stanów PFS i PD, a także zdarzeń niepożądanych.

Cykl w modelu jeden tydzień.

Nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 2. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

W analizie charakterystykę początkową pacjentek, w szczególności wiek i powierzchnia ciała, określono na podstawie informacji z badania *VISION*.

Tabela 37. Charakterystyka populacji docelowej w modelu (AE wnioskodawcy)

| Wyszczególnienie | Średnia (odchylenie standardowe) |
|------------------|----------------------------------|
| Wiek             |                                  |
| Masa ciała       |                                  |

#### Skuteczność kliniczna

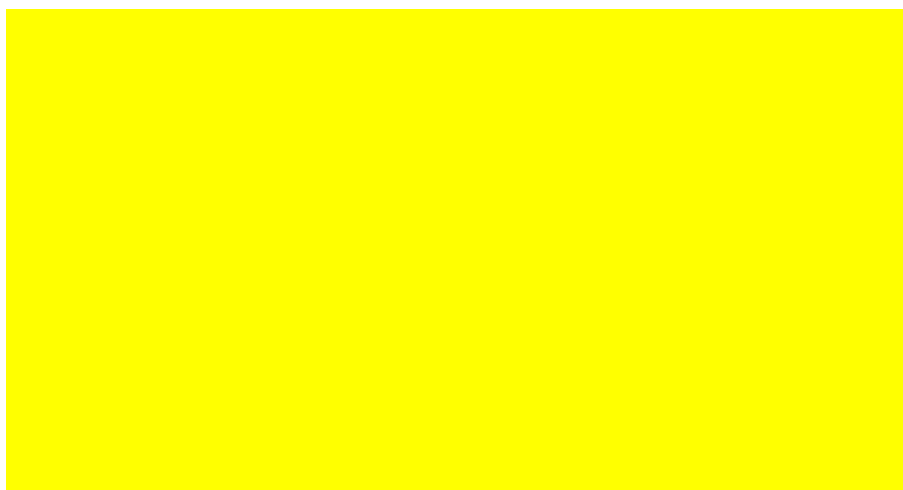
Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania *VISION*, a także modelowania długoterminowego. Ryzyka określono na podstawie danych dla populacji ITT włączonej do badania po 5 marca 2019 r, tj. z wyłączeniem chorych po modyfikacji protokołu w celu utrzymania chorych w poszczególnych ramionach badania.

##### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Głównym parametrem określającym przebieg chorego w modelu jest czas przeżycia wolny od potwierdzonej radiograficznie progresji choroby (rPFS, ang. *radiographic progression-free survival*).

Dane ekstrapolowano w długim horyzoncie, ze względu na stwierdzenie braku proporcjonalności hazardu względnego w odpowiednich testach, niezależnie dla ramienia interwencji i komparatora. Dane dopasowano do standardowych rozkładów parametrycznych oraz metod zaawansowanych – modele sklejane (ang. *spline*) i stratyfikowane (ang. *stratified*, w AE wnioskodawcy wskazane jako „warstwowe”) wraz z ich kombinacjami. Krzywe rPFS ograniczono dodatkowo o estymacje z krzywych przeżycia całkowitego (OS) aby zapobiec sytuacjom, w których przeżycie wolne od progresji jest dłuższe niż przeżycie całkowite.

Komentarz Agencji – wskazane w dokumencie podejście „Roystona-Palmara” odnosi się do metod sklejanych uwzględniających stratyfikację w zależności od czynników predykcyjnych (Royston i Parmar 2002).



Rysunek 14. Krzywe przeżycia wolnego od potwierdzonej radiologicznie progresji (rPFS) w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

##### Przeżycie wolne od objawowych zdarzeń kostnych

Uzupełniającym parametrem dot. skuteczności klinicznej był czas przeżycia wolnego od objawowych zdarzeń kostnych (SSE, ang. *symptomatic skeletal event*), wyrażonych pod postacią:

- radioterapii kości;
- patologicznych złamań kości;
- operacji kości;
- zespołu uciskowego rdzenia kręgowego.

Ryzyko wystąpienia zdarzenia SSE modelowano z zastosowaniem krzywych parametrycznych dopasowanych do obserwacji z badania, w zależności od zastosowanej interwencji. Krzywe SSE ograniczono dodatkowo

o estymację z krzywych przeżycia całkowitego (OS) aby zapobiec sytuacjom, w których zdarzenia SSE występują w kohorcie zmarłych.

Rozkład zdarzeń SSE w analizie podstawowej, w zależności od ramienia, przedstawiono poniżej.

**Tabela 38. Rozkład objawowych zdarzeń kostnych (SSE) w modelu wnioskodawcy (na podstawie AE wnioskodawcy)**

| Wyszczególnienie                  | Interwencja | Komparator |
|-----------------------------------|-------------|------------|
| Radioterapia kości                |             |            |
| Patologiczne złamanie kości       |             |            |
| Operacja kości                    |             |            |
| Zespół uciskowy rdzenia kręgowego |             |            |



**Rysunek 15. Krzywe przeżycia wolnego od objawowych zdarzeń kostnych (SSE) w analizie podstawowej (model wnioskodawcy)**

#### Czas do przerwania terapii (TTD)

Ryzyko przerwania terapii określono niezależnie od czasu do wystąpienia progresji choroby/zgonu.

W przypadku terapii Lu-177 na podstawie badania *VISION* przyjęto, że średnia liczba podawanych pacjentom dawek leku wynosi 4,46. W przypadku BSC czas trwania był zależny od ocenianego ramienia. Poniżej przedstawiono czas trwania leczenia w zależności od stosowanej technologii.

**Tabela 39. Czas trwania terapii (w miesiącach) w AE wnioskodawcy**

| Wyszczególnienie                 | Interwencja                                                | Komparator |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|------------|
| Terapia ADT                      | W każdym cyklu modelu do końca życia (zgodnie z krzywą OS) |            |
| Terapia izotopowa – stront/samar |                                                            |            |
| Radioterapia                     |                                                            |            |
| Bifosfoniany                     |                                                            |            |
| Kortykosteroidy (deksametazon)   |                                                            |            |
| Środki stymulujące erytropoetynę |                                                            |            |
| G-CSF                            |                                                            |            |
| Opioidowe leczenie przeciwbólowe |                                                            |            |

#### **Śmiertelność i przeżycie całkowite (OS)**

W modelu uwzględniono wyłącznie jeden rodzaj śmiertelności, tj:

- przeżycie całkowite (OS) – określone na podstawie danych z badania klinicznego i ekstrapolacji;

nie uwzględniono śmiertelności w populacji generalnej (mimo wskazania takiego działania w rozdziale 2.7, str. 17).

Dane ekstrapolowano, podobnie jak w przypadku rPFS, z uwzględnieniem modeli parametrycznych prostych i złożonych.



Rysunek 16. Krzywe przeżycia całkowitego (OS) w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

### Zdarzenia niepożądane

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badania *VISION*, uwzględniając zdarzenia o nasileniu  $\geq 3$ , które raportowano u co najmniej 2% chorych w danej kohorcie.

Koszt i efekty zdrowotne związane ze zdarzeniami niepożadanymi naliczano wyłącznie w pierwszym cyklu modelu (naliczane z góry za cały horyzont analizy).

Częstotliwości wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.3 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.3.1. oraz 5.3.2. niniejszej AWA.

### Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji;
- koszt komparatorów;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania;
- koszt objawowych zdarzeń kostnych i zdarzeń niepożądanych;
- koszt dalszych linii leczenia;
- koszt opieki terminalnej.

W oszacowaniach kosztów przyjęto średnią wycenę punktu rozliczeniowego w zależności od rozliczanego świadczenia – metodykę i współczynniki przedstawiono w rozdziale 3.8. AE wnioskodawcy.

Dawkowanie Lu-177 określono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego.

W przypadku BSC dawkowanie określono z uwzględnieniem:

- wytycznych PTOK (Leppert 2018);
- drabiny analgetycznej (Woroń 2011);
- ChPL leków zawierających: deksametazon, kwas zoledronowy, goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degareliks, epoetyna alfa, darbepoetyna alfa, filgrastym i pegfilgrastym;
- wartości limitowej dawki dobowej (LDD) określonej przez MZ (leuprorelina, tryptorelina, fentanyl).

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 3. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

#### Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu leczniczego Pluvicto pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego.

Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii.

Koszt leczenia standardowego określono na podstawie:

- dla terapii izotopowej (stront/samar) – Zarządzenie 167/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie;
- dla radioterapii – Zarządzenie 37/2024/DSOZ - w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne;
- dla leków:
  - refundowanych w katalogu A – zgodnie z Wykazem Leków Refundowanych od 01.07.2025 r. i raportów refundacyjnych (dane ekstrahowano prawdopodobnie z wykorzystaniem IkarPro – przyp. analityków Agencji);
  - refundowanych w katalogu C – komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie cen technologii wnioskowanej oraz kosztochłonności schematów terapeutycznych, w zależności od linii leczenia.

Tabela 40. Zestawienie cen wnioskowanego produktu leczniczego [w zł] (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

| Lek                                       | Prezentacja                 | RSS     | CZN | UCZ* | CH | CHB |
|-------------------------------------------|-----------------------------|---------|-----|------|----|-----|
| Pluvicto<br>( <sup>177</sup> Lu-PSMA-617) | 1 fiol. 7,5 ml<br>- 12,5 ml | Bez RSS |     |      |    |     |
| * Oszacowanie Agencji                     |                             |         |     |      |    |     |

Zgodnie z przyjętym założeniem określono, że pacjenci przyjmą maksymalnie 6 dawek, podawanych co 6 tygodni. W ramach analizy podstawowej przyjęto średnią liczbę dawek = 4,46.

Tabela 41. Kosztochłonność BSC (AE wnioskodawcy)

| Technologia                      | Odsetek pacjentów stosujących | Czas trwania leczenia - interwencja [mies.] | Koszt terapii – interwencja [zł] | Czas trwania leczenia - komparator [mies.] | Koszt terapii – komparator [zł] |
|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| Terapia izotopowa                |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| Radioterapia                     |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| Kwas zoledronowy                 |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| Deksametazon                     |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| Środki stymulujące erytropoetynę |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| G-CSF                            |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| Opioidowe leczenie przeciwbólowe |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
| Kontynuacja ADT                  |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |
|                                  |                               |                                             |                                  |                                            |                                 |

**Koszt podania**

Koszt podania leków określono na podstawie Zarządzeń 175/2023/DGL, 10/2024/DGL, 68/2024/DSOZ oraz 76/2024/DGL.

Zgodnie z przedstawionymi informacjami w analizie podstawowej koszt podania leków określono:

- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 - na podstawie świadczenia Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) oxodotreotidi (kod: 5.08.07.0000030, koszt: 1 319,77 zł);
- leki stosowane doustnie/przezskórnie – brak kosztu podania;
- opioidy stosowane dożylnie – warunki hospicjum stacjonarnego lub hospicjum domowego – brak dodatkowego kosztu podania (koszt ujęty w ramach opieki hospicyjnej);
- kwas zoledronowy – hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (kod: 5.08.05.0000175, koszt: 690,28 zł);
- ADT w postaci implantu/zawiesiny – wizyta monitorująca (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu) – koszt ujęty w ramach monitorowania skuteczności terapii;

- środki stymulujące erytropoetynę i G-CSF – podanie samodzielnie przez pacjenta (lub opiekuna – przyp. analityka Agencji);
- terapia izotopowa – hospitalizacja do terapii izotopowej – w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej (kod: 5.52.01.0001470, koszt: 667,04 zł);
- radioterapia – hospitalizacja do teleradioterapii/ terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż. (kod: 5.52.01.0001440, koszt: 544,75 zł).

#### Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt diagnostyki do leczenia <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (PET-PSMA) określono na podstawie świadczeń z Zarządzenia 167/2019/DSOZ:

- Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I (kod: 5.10.00.0000103, wycena: 2795,42 pkt);
- Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II (kod: 5.10.00.0000104, wycena: 4141,63 pkt).

Przyjęty średni koszt wyniósł 5 953,97 zł, który skorygowano o liczbę chorych z wynikiem pozytywnym (86,6%, na podstawie badania *VISION*) do wartości 6 875,25 zł.

Koszt monitorowania terapii dla technologii stosowanych w programie lekowym określono na podstawie istniejącego ryczału rocznego zgodnie z Zarządzeniem 175/2023/DGL:

- „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (2 758,08 pkt);

Przyjęto dodatkowo, że badanie PET-PSMA realizowane jest dodatkowo jednokrotnie w populacji chorych kontynuujących leczenie – odpowiednią wartość uwzględniono w koszcie diagnostyki po pół roku.

W przypadku pacjentów, u których doszło do przerwania terapii w ramieniu interwencji oraz w ramieniu BSC przewidziano monitorowanie stanu chorych na podstawie Zarządzenia 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, uwzględniając koszt świadczeń ambulatoryjnych (rozliczano świadczenie W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, wycena 75 pkt).

#### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych określony na podstawie:

- w przypadku objawowych zdarzeń kostnych – zgodnie z AE dla produktu Cabazitaxel Ever Pharma (AE Cabazitaxel 2022), skorygowane o skumulowany współczynnik inflacji za lata 2022-2024;
- w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych – na podstawie sprawozdań NFZ (Statystyki NFZ, Zarządzenia 57/2023/DSOZ oraz założeń własnych).

Koszt zdarzeń SSE naliczany jest w każdym cyklu modelu, natomiast koszt AEs – z góry w cyklu pierwszym.

#### Koszt dalszych linii leczenia

W ramach analizy przyjęto, że po niepowodzeniu terapii I linii pacjenci kontynuują terapię z zastosowaniem ADT w tożsamej proporcji co w pierwszej linii leczenia.

Oszacowany koszt terapii (lek+podanie) wyniósł w horyzoncie dożywotnim:

- ramię interwencji – 17 059,82 zł
- ramię komparatora – 18 234,76 zł.

#### Koszt opieki terminalnej

W modelu uwzględniono koszt opieki terminalnej – przyjęto, że koszt naliczany jest w cyklu, w którym następuje zgon chorego.

Koszt określono na podstawie

- zarządzenia 54/2024/DSOZ;
- informatora o umowach NFZ;
- Map Potrzeb Zdrowotnych;
- założeń własnych.

Na podstawie ww. źródeł oszacowano koszt opieki końca życia na 6 475,20 zł.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy wnioskodawcy nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) *de novo* – wykorzystano przegląd wykonany do AE dla produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma – cytowane informacje przedstawiono w rozdziale A.1.2. AE wnioskodawcy.

### Wartości stanów zdrowia

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z badania *VISION*, które pozyskano kwestionariuszem EQ-5D-5L, a następnie zmapowano do EQ-5D-3L według norm brytyjskich (Hernandez-Alava 2020). Wartości nie korygowano do warunków polskich.

W analizie podstawowej przyjęto parametry HSU niezależne od leczenia, w którym uwzględnia się dodatkowo dekrementy HSU zależne od zdarzeń niepożądanych.

### Dekrementy użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy uwzględniono dodatkowo spadek wartości użyteczności stanów zdrowia w związku z występującymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs) i objawowymi zdarzeniami kosztowymi (SSE). Parametryzację przeprowadzono w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury (głównie informacje pozyskane z innych wniosków refundacyjnych dla NICE oraz założenia własne).

Czas trwania SSE określono, zgodnie z oryginalnymi informacjami z modelu, na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Dekrementy naliczane są w cyklu wystąpienia SSE.

Wartości dekrementów dla AEs określone są na podstawie częstości występowania zdarzeń w poszczególnych ramionach, spadków użyteczności obserwowanych w danym stanie, czasu trwania spadku (przyjęto miesięczny czas trwania) i naliczane są jednorazowo – w pierwszym cyklu modelu.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.4. AE wnioskodawcy.

### Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia wraz z elementami korygującymi parametryzację.

**Tabela 42. Użyteczności stanów zdrowia - parametry modelu (AE wnioskodawcy)**

| Wyszczególnienie                                                             | Wartość          |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Użyteczność stanów zdrowia – wartości podstawowe                             |                  |
| Stan przed progresją (PFS)                                                   |                  |
| Stan po progresji (PD)                                                       |                  |
| Zgon                                                                         | 0,000            |
| Spadki związane z występowaniem SSE / czas trwania spadku                    |                  |
| Radioterapia kości                                                           | -0,070 / 1 mies. |
| Patologiczne złamania kości                                                  | -0,130 / 2 mies. |
| Operacja kości                                                               | -0,130 / 3 mies. |
| Zespół uciskowy rdzenia kręgowego                                            | -0,555 / 6 mies. |
| Dekrementy użyteczności stanów zdrowia związane ze zdarzeniami niepożądanymi |                  |
| Ramię 177Lu-PSMA-617 + BSC                                                   | -0,0044          |
| Ramię BSC                                                                    | -0,0014          |

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 43. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania – (AE wnioskodawcy)

| Miara | Interwencja | Komparator | Wartość inkrementalna |
|-------|-------------|------------|-----------------------|
| LY    |             |            |                       |
| QALY  |             |            |                       |

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnim horyzoncie modelowania.

#### Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów i wyniki ekonomiczne dla ocenianej technologii i komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie analizy.

Tabela 44. Zestawienie kosztów – perspektywa NFZ [w zł] (model wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

| Grupa kosztów                                                                              | Interwencja | Komparator | Wartość Inkrementalna |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-----------------------|
| Koszt ocenianej technologii                                                                |             |            |                       |
| Koszt BSC*                                                                                 |             |            |                       |
| Koszt kwalifikacji                                                                         |             |            |                       |
| Koszt podania**                                                                            |             |            |                       |
| Koszt monitorowania – przed progresją                                                      |             |            |                       |
| Koszt monitorowania – po progresji                                                         |             |            |                       |
| Koszt kolejnej linii leczenia                                                              |             |            |                       |
| Koszt objawowych zdarzeń kostnych (SSE)                                                    |             |            |                       |
| Koszt zdarzeń niepożądanych (AEs)                                                          |             |            |                       |
| Koszt opieki terminalnej                                                                   |             |            |                       |
| <b>Koszty całkowite</b>                                                                    |             |            |                       |
| * w ramach kategorii skumulowano koszt leków z ramienia BSC i ich podania                  |             |            |                       |
| ** wyszczególniony koszt dotyczy wyłącznie technologii wnioskowanej, tj. niezwiązany z BSC |             |            |                       |

Tabela 45. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER [zł/LYg]) i kosztów-użyteczności (ICUR [zł/QALYg]) (AE wnioskodawcy, opracowanie Agencji)

| Współczynnik | Wariant ceny | Perspektywa NFZ |
|--------------|--------------|-----------------|
| ICER         | bez RSS      | 983 491         |
| ICUR         | bez RSS      | 1 296 894       |

Stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem porównywanego komparatora, w szczególności różnice wynikają z kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z przyjętym komparem.

Oszacowany przez wnioskodawcę współczynnik ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności<sup>2</sup>, o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętym komparem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

<sup>2</sup> 217 641 zł, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 07.07.2025 r.]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (kalkulacja względem progu opłacalności) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ.

**Tabela 46. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (AE wnioskodawcy)**

| Wariant RSS | Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [zł/opak,] |
|-------------|-----------------------------------------------------------------|
| Bez RSS     |                                                                 |

Oszacowana progowa ceny zbytu jest niższa niż zaproponowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Niepewność parametryzacji testowano z uwzględnieniem dwóch metod analizy.

W analizie scenariuszowej przedstawiono 18 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy (tab. 57, str. 74-5).

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1000 symulacji zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 2.12. AE wnioskodawcy (str. 19-20) i parametryzacja w modelu wnioskodawcy.

Nie przeprowadzono jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (OWSA, *one-way sensitivity analysis*).

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 4. I 5.. AE wnioskodawcy, poniżej podsumowano wyniki najistotniejsze.

## Deterministyczna analiza wrażliwości

Nie przedstawiono pomimo dostępności dedykowanych arkuszy kalkulacyjnych w modelu.

## Analiza scenariuszowa

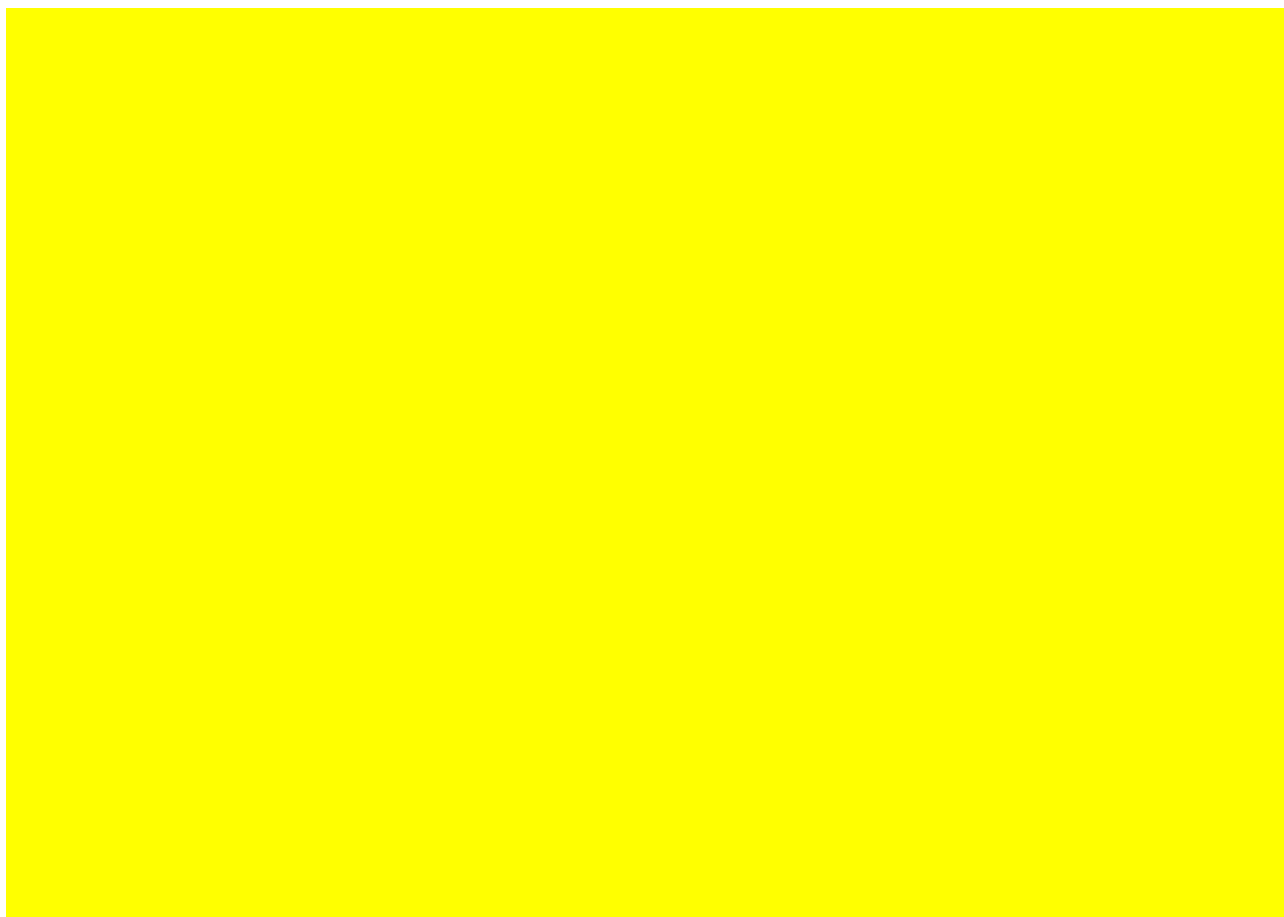
Zgodnie z przedstawionymi scenariuszami wnioskodawcy najwyższą zmienność wyników ICUR stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:

Pozostałe scenariusze generowały zmianę ICUR <5% od wartości podstawowej (*baseline*).

## Analiza probabilistyczna

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności oraz krzywe akceptowalności

Zgodnie z przyjętymi założeniami prawdopodobieństwo, że technologia jest efektywna kosztowo wynosi 100%.



Rysunek 17. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (model wnioskodawcy)



Rysunek 18. Krzywe akceptowalności kosztów (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr                                                                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?                                                 | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                               | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | ?                          | W ocenie nie uwzględniono denosumabu (w ramach BSC) Nie przedstawiono porównania z radem-223, który może stanowić komparator dla części populacji (z przerzutami kostnymi i równocześnie ekspresją PSMA)                                                             |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?                                                                | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?                                                    | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | TAK                        | Zastosowano dożywotni horyzont czasowy.                                                                                                                                                                                                                              |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?      | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?                                                                          | TAK                        | Koszty 5%/ rok, efekty zdrowotne 3,5%/ rok.                                                                                                                                                                                                                          |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                           | TAK/NIE                    | W analizie zastosowano przegląd HSU przeprowadzony w ramach innego wniosku refundacyjnego – przegląd spełnia wymagania przedstawione w wytycznych z 2016 r. Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dla zdarzeń niepożądanych oraz objawowych zdarzeń kostnych. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?                                                                         | ?                          | W przypadku HSU dla zdarzeń SSE nie uzasadniono właściwie czasu trwania naliczania dekrementu.                                                                                                                                                                       |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?                                                                                            | TAK                        | Przeprowadzono analizę scenariuszy i analizę probabilistyczną..                                                                                                                                                                                                      |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 8. AE wnioskodawcy)

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.

##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W analizie nie uwzględniono możliwości równoczesnej terapii inhibitorami szlaku androgenowego (ARPI/ARTA) co może mieć wpływ na ocenę efektywności kosztowej ocenianej technologii (różnica w wynikach inkrementalnych).
- W ramach analizy nie przetestowano ryzyka niestawiennictwa pacjenta w celu podania leku, co może mieć istotny wpływ na logistykę i kosztochłonność technologii – okres ważności wynosi 120 godzin (5 dni) od momentu kalibracji, co w przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego może, w nagłych przypadkach (np. hospitalizacji z powodu bólu nowotworowego), skutkować niewykorzystaniem leku w horyzoncie okresu ważności. Powyższe ograniczenie wpływa w ograniczonym stopniu na ocenę (prawdopodobny wzrost ICUR o ~kilka procent).
- W modelu nie uwzględniono również konieczności podania zmniejszonej dawki leku w przypadku wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (zmniejszenie o 20%).

- W AE wnioskodawcy dla metody Roysona-Parmara nie wskazano wprost czynników predykcyjnych, wyłącznie liczbę węzłów. Na podstawie dokumentu elektronicznego wywnioskowano, że jedynym czynnikiem predykcyjnym było zastosowane leczenie (w modelu jako  $Rx\ B$ ), jednakże należy wskazać, iż dla każdego pojedynczego węzła (parametry  $gamma0$ - $gamma3$ , gdzie  $gamma0$ - $gamma1$  to parametry niezależne od liczby węzłów [Royson i Parmar 2002, str. 7) uwzględniono wpływ stratyfikacji w postaci bezpośredniego mnożnika ( $Rx\ B\ on\ gamma0$ - $gamma3$ ) oraz macierzy wariancji-kowariancji współzależności wszystkich pozostałych węzłów i warstw.
- W modelu nie uwzględniono śmiertelności w populacji generalnej, nie określono również czy śmiertelność obserwowana w badaniu uwzględnia śmiertelność w populacji generalnej (np. czy ekstrapolowane ryzyko zgonu nie jest niższe niż obserwowane w populacji generalnej dla określonej kohorty wiekowej). Wpływ zastosowania tablic trwania życia na efekt kliniczny (oszacowanie QALY) i ekonomiczny (różnice kosztów w ocenianym horyzoncie) są nieznane.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdział 8. AE wnioskodawcy)

- *Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania VISION. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.*
- *Krzywe OS, rPFS i czasu do pierwszego SSE ekstrapolowano na okres dłuższy niż raportowany w uwzględnionych badaniach, co obaczone jest niepewnością. W celu zbadania wpływu ekstrapolacji na wynik w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne scenariusze obliczeniowe.*
- *Udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład BSC oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.*

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- W przypadku braku informacji dot. odchylenia/ błędu standardowego w analizie probabilistycznej przyjęto arbitralnie 10% wartości średniej.
- Dostępne dane ekstrapolowano w horyzoncie dożywotnim z zastosowaniem metod parametrycznych – prostych i złożonych (modele sklejane), co wiąże się ze wzrostem niepewności dla wyników obserwowanych w długim okresie.
- Charakterystyka populacji uwzględnionej w modelu (zgodna z badaniem VISION) może nie odpowiadać warunkom polskim.
- Przyjęty koszt podania ADT w ocenie analityków nie jest właściwy – wskazane świadczenia specjalistyczne odnoszą się do monitorowania terapii a nie wlewu substancji czynnych. Odpowiednim świadczeniem powinno być świadczenie Z10 - Wlew dożylny innej substancji leczniczej (kod: 5.31.00.0000010, wycena 80 pkt.), które powinno być naliczone niezależnie od wizyty monitorującej.
- Nie wskazano źródeł informacji dla kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych – oszacowania nie pokrywają się z wycenami świadczeń JGP (Zarządzenie 37/2024/DSOZ) oraz ceną punktu rozliczeniowego (Informator o umowach) – w skrajnym przypadku przyjęta wartość stanowi 3-krotność wyceny grupy. Nie stwierdzono również praktycznego zastosowania wyceny hipokaliemii.
- W ramach monitorowania w ramieniu BSC i po przerwaniu leczenia w programie lekowym nie uwzględniono badań radiograficznych kontrastowanych odrębnie (TK, MR, scyntygrafii kośćca, PET/TK).
- Użyteczności stanów zdrowia:
  - Parametry stanów zdrowia – PFS i PD określono na podstawie nieopublikowanych danych z badania VISION. Wartości zmapowano z EQ-5D-5L na EQ-5D-3L z zastosowaniem funkcji *crosswalk* opisanej w Hernandez-Alava 2020. Nie zastosowano także dostosowania do warunków polskich, np. z zastosowaniem taryfy przedstawionej w publikacji Golicki 2019, a także nie zostały zmodyfikowane o wiek chorych (skorygowane lub ograniczone wartością określoną dla danej kohorty wiekowej).
  - Dane dotyczące parametrów HSU dla zdarzeń niepożądanych zostały pozyskane niesystematycznie (nie przedstawiono charakterystyki badań) z zastosowaniem różnych metod pomiaru i nie mogą, bez dostosowania, być wykorzystane na rzecz analizy. W szczególności:

- Cytowana publikacja Fassler 2011 dla zdarzeń SSE nie zawiera szczegółowych informacji dot. charakterystyki populacji oraz źródeł danych cytowanych i analizowanych w ramach abstraktu konferencyjnego, co uniemożliwia weryfikację wskazanych informacji;
- Dane dot. anemii (Swinburn 2010) – metoda bezpośrednia – handlowanie czasem (TTO, ang. *time trade-off*) w populacji generalnej Brytyjczyków, oceniana w kontekście noworozpoznanego, przerzutowego raka nerkowokomórkowego [mRCC], nie wskazano okresu przeprowadzenia badania).
- Dane dot. neutropenii (Nafees 2008) i trombocytopenii (założenie tożsamości stanu) – metoda bezpośrednia – loteria (SG, ang. *standard gamble*) w populacji generalnej Brytyjczyków, oceniane w kontekście przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca w drugiej linii leczenia. Dodatkowo parametr dla hipokalemii nie został przedstawiony w publikacji, przyjęto wartość dla zmęczenia (ang. *fatigue*).
- Dane dot. bólu pleców i kości (Doyle 2008) – metoda bezpośrednia – loteria (SG) w populacji generalnej Brytyjczyków (*Greater London area*) – przedstawiona wartość jest estymatorem parametru dot. bólu. Zgodnie z załącznikiem przedstawionym w publikacji (A.1.) oceniany ból nie dotyczył bólu kości/pleców a odczuwania bólu w klatce piersiowej w przebiegu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.
- Dane dot. zmęczenia (Lloyd 2008) – metoda bezpośrednia – loteria w populacji generalnej Brytyjczyków. Dane korygowano w celu otrzymania parametrów nienegatywnych i możliwości zastosowania rozkładu normalnego.
- Dane dot. limfopenii i lekuopenii (cytowanie NICE TA259 odnoszące się do oceny octanu abirateronu) nie znajduje odwzorowania w dokumencie źródłowym<sup>3</sup>. Parametry nie zostały uwzględnione w ocenie octanu abirateronu. Cytowana wartość (-0,09) dotyczy prawdopodobnie wspomnianej wyżej neutropenii/trombocytopenii, cytowanych za Naffess 2008.
- Dane dot. infekcji układu moczowego (Birmingham 2012) i hematurii (założenie tożsamości parametru) zacytowano niewłaściwie. Informacja z analizy ekonomicznej Sonnenberg 2004, w której oceniano metody antykoncepcji. Jak wskazano: *Utilities (quality adjustment) for most morbid health states were elicited from a convenience sample of female members of the research team and advisory panel using the time-tradeoff technique*. W ramach publikacji w panelu eksperckim wskazano 2 kobiety, wśród autorów publikacji nie było kobiet.
- Dane dot. ostrej niewydolności nerek (NICE DG37) zacytowano niewłaściwie. Wartość pochodzi z przeglądu systematycznego Wyld 2012 i dotyczy chorych w trakcie dializoterapii. Wartość parametru określono z uwzględnieniem metody TTO.
- Dane dot. zespołu uciskowego rdzenia (Matza 2013) również zacytowano niewłaściwie. Wartość pochodzi z publikacji Matza 2014. Dane pozyskano w populacji generalnej Brytyjczyków (Edynburg i Londyn, rok 2010) i Kanadyjczyków (Montreal i Toronto, rok 2010-2011) z zastosowaniem metody TTO.
- Dane dot. nadciśnienia (cytowanie NICE TA259) pochodzą z opisywanej wyżej publikacji Swinburn 2010.
- Czas trwania zdarzeń SSE został określony arbitralnie – wskazano na opinie ekspertów, natomiast nie wskazano osób lub innych źródeł wskazujących na przedstawione dane. W cytowanych dokumentach źródłowych (NICE TA831) przyjęto czas trwania wskazanych zdarzeń na 1 miesiąc).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz analizę konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 79):

*W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano*

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259/documents/prostate-cancer-metastatic-castration-resistant-abiraterone-following-cytotoxic-therapy-manufacturers-submission2> [dostęp: 01.07.2025 r.]

*powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Błędy podczas walidacji wewnętrznej nie zostały wykryte.*

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych.

Struktura modelu jest wysoce skomplikowana – 33 arkusze dot. AE, stwierdzono problemy z czytelnością i transparentnością modelu – wielokrotne przeklejanie danych, liczne komórki wyboru, ukryte treści, część zaimplementowanych funkcjonalności nie jest wykorzystywanych w adaptacji, liczne funkcje zaimplementowane w VBA.

**Walidacja konwergencji**

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (rozdział A.1.1. AE wnioskodawcy, str. 95-8) odnaleziono jedną publikację – Mehrens 2023 oraz 5 dokumentów opublikowanych w alternatywnych źródłach (CADTH, AOTMiT, HAS 2023, ISPOR 2024, SMC 2023).

W ramach wyszukiwania uzupełniającego odnaleziono publikację Brinkmann 2025.

Mehrens 2023

Zastosowano model PSM zbudowany w oparciu o dane kliniczne z badania *VISION* i perspektywę USA. Uwzględniono klasyczne krzywe parametryczne (Weibull i log-normalna). Użyteczności pozyskano z publikacji Barqawi 2019, Bremner 2007, Donga 2014 i badania *VISION*. Uwzględniono podanie średnio 5 dawek Lu-177.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy Mehrens 2023.

**Tabela 48. Zestawienie wyników z publikacji Mehrens 2023**

| Wyszczególnienie                                                                                                                                                                                                                                                        | Koszt [USD] | ΔKoszt | Efekt [QALY] | ΔEfekt | ICUR [USD/QALY] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|--------------|--------|-----------------|
| <sup>177</sup> Lu-PSMA-617                                                                                                                                                                                                                                              | 169 110     | 83 712 | 0,53         | 0,42   | 200 708         |
| SoC                                                                                                                                                                                                                                                                     | 85 398      | Ref.   | 0,11         | Ref.   | Ref.            |
| Kurs 1 USD= 3,6269 PLN zgodnie z Tabela nr 129/A/NBP/2025 z dnia 2025-07-07 <a href="https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-129-a-nbp-2025-z-dnia-2025-07-07/">https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-129-a-nbp-2025-z-dnia-2025-07-07/</a> [dostęp: 08.07.2025 r.] |             |        |              |        |                 |

Wnioskodawca wskazał (str. 79):

*Wyniki przeprowadzonej walidacji wskazują niezblizone wyniki inkrementalne dla QALY w porównywanych analizach. Jednocześnie uzyskano wyższe wartości QALY dla poszczególnych interwencji w niniejszej analizie, nie zidentyfikowano przyczyn tych różnic.*

W ocenie analityków Agencji przyczyną stwierdzonych różnic jest m.in. odmienna parametryzacja wartości HSU:

- Mehrens 2023: PFS=0,76, PD=0,37
- AE wnioskodawcy: [redacted]

Ujednolicenie parametryzacji prowadzi do otrzymania wyników interwencja=[redacted] QALY BSC=[redacted] QALY, różnica [redacted] QALY, co stanowi istotną rozbieżność między wynikami. Dodatkowo - zastosowanie zbliżonych krzywych parametrycznych jak w publikacji prowadzi do otrzymania jeszcze niższych różnic w uzyskiwanym QALY (ΔQALY=[redacted], co może stanowić informację, że zastosowane krzywe parametryczne w niniejszej analizie mają wpływ na odchylenia od wartości zamodelowanych w Mehrens 2023.

*Brinkmann 2025*

Zastosowano kohortowy model z czasem dyskretnym, tj. niehomogenicznym w czasie prawdopodobieństwem przechodzeniem pacjentów między stanami zdrowia. Zastosowano parametry kliniczne z badania *VISION*, uwzględniając perspektywę niemiecką. W ramach SoC uwzględniono możliwość stosowania ARPI. Uwzględniono HSU z badania *VISION* (Fizazi 2023). Zastosowano 5-letni horyzont obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy Brinkmann 2025.

**Tabela 49. Zestawienie wyników z publikacji Brinkmann 2025**

| Wyszczególnienie                                                                                                                                                                                                                                                        | Koszt [EUR] | ΔKoszt | Efekt [QALY] | ΔEfekt | ICUR [EUR/QALY] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|--------------|--------|-----------------|
| <sup>177</sup> Lu-PSMA-617                                                                                                                                                                                                                                              | 97 732      | 27 200 | 1,14         | 0,39   | 69 418          |
| SoC                                                                                                                                                                                                                                                                     | 70 532      | Ref.   | 0,75         | Ref.   | Ref.            |
| Kurs 1 EUR= 4,2524 PLN zgodnie z Tabela nr 129/A/NBP/2025 z dnia 2025-07-07 <a href="https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-129-a-nbp-2025-z-dnia-2025-07-07/">https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-129-a-nbp-2025-z-dnia-2025-07-07/</a> [dostęp: 08.07.2025 r.] |             |        |              |        |                 |

W przedstawionej analizie osiągnięte efekty kliniczne były zbliżone do obserwowanych w AE wnioskodawcy. Natomiast różnice dot. współczynnika ICUR związane są z odmienną metodą szacowania kosztów terapii – uwzględniono zasoby wybranych ubezpieczycieli niemieckich, osobno dla 77 chorych z co najmniej dwoma podaniami Lu-177 (bez chemioterapii), 1 023 chorych w ramieniu SoC (którzy otrzymali abirateron, enzalutamid, docetaksel lub kabazytaksel i nie otrzymali Lu-177). Uwzględnienie ARPI i taksanów w oszacowaniach SoC powoduje wzrost kosztu po stronie komparatora, co nie zostało uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

#### HAS 2023

W analizie HAS przyjęto wyższe niż w AE wnioskodawcy parametry HSU, dostosowane dodatkowo do warunków francuskich: PFS=0,858, PD=0,823 (spadek o 0,035, w ocenianej AE - [redacted]). Różnica w oszacowanym efekcie zdrowotnym wyniosła 0,39 QALY (tj. [redacted] niż w AE wnioskodawcy), oszacowany ICUR vs BSC = 355 002 EUR.

#### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca nie przedstawił zestawienia wyników modelowanych i obserwowanych w warunkach rzeczywistej praktyki.

Dwie publikacje – Gafita 2024 oraz Poterszman 2025 – pozwala na walidację zewnętrzną modelowanych wyników z obserwacjami stosowania Lu-177 w rzeczywistej praktyce klinicznej.

#### Gafita 2024

Do badania włączono w okresie od grudnia 2021 r. do stycznia 2024 r. 76 pacjentów spoza badań klinicznych, którzy spełniali kryteria określone w badaniu *VISION*. Średni wiek pacjenta 72 lata, czas od rozpoznania raka prostaty 6 lat. Mediana cykli wynosiła 4, mediana wcześniejszych terapii 3, w tym 96% otrzymało taksany (34% dwie terapie zawierające taksany, 30% stosowało wcześniej kabazytaksel), 100% ARPI (50% dwie terapie zawierające ARPI), u 80% chorych zastosowano 3 lub więcej terapii systemowe z powodu mCRPC.

Mediana OS wyniosła 13,7 mies. (w modelu [redacted] mies.), mediana bPFS (mierzonego PSA) wyniosła 4,1 mies. (w analizie wnioskodawcy rPFS, tj. mierzone radiograficznie, mediana [redacted] mies.).

#### Poterszman 2025

Do badania włączono w okresie od stycznia 2022 r. do grudnia 2024 r. 109 pacjentów spoza badań klinicznych, którzy otrzymali co najmniej 4 linie wcześniejszej choroby przerzutowej, mediana dawek w kohorcie wyniosła 4, średnia wartość podanego promieniowania 6,96 GBq/cyklu. Mediana wieku 72 lata, czas od rozpoznania 96 mies.

Mediana OS w kohorcie wyniosła 10,7 mies. W publikacji nie podano mediany PFS, jednak na podstawie przerwania terapii (tylko ok. 40% chorych otrzymało pełne 6 cykli leczenia) można wnioskować, iż mediana była istotnie niższa niż 36 tygodni (8 mies.). Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera (rys. 1D) odczytano dane z zastosowaniem narzędzia *Plotdigitizer*<sup>4</sup> dla zmniejszenia PSA <30% vs *baseline* - mediana 4,8 mies.

Zgodnie z przytoczonymi publikacjami modelowane przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby w ramieniu interwencji może być wyższe niż obserwowane w rzeczywistej praktyce klinicznej. Brak danych dla porównania informacji w ramieniu BSC uniemożliwia pełne wnioskowanie o zbieżności między ocenianymi informacjami.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczeń własnych dokonano celem weryfikacji strukturalnej oraz logicznej spójności wyników. Ze względu na brak dodatkowych danych pozwalających na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych Agencji.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania lutetu (<sup>177</sup>Lu) wipiwotydyd-tetraksetanu (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617, produkt leczniczy Pluvicto) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) w leczeniu 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*), po uprzednim leczeniu

<sup>4</sup> <https://plotdigitizer.com/app> [dostęp: 09.07.2025 r.]

chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni  $\geq 2$  schematami CTH zawierającej taksany (IV linia) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” uzupełnionego o zaproponowane zapisy umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto najlepszą opiekę standardową.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane (*VISION*), w którym wykazano wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku.

Wnioskodawca nie zaproponował dla wnioskowanej interwencji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS: 1 296 894 zł/QALY.

Oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- Pluvicto, 1000MBq/ml, 1 fiol.7,5-12,5 ml: [REDACTED] zł.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest licznymi założeniami i ograniczeniami, w szczególności:

- przyjętą parametryzacją skuteczności;
- zastosowanych parametrów użyteczności stanów zdrowia;
- przyjętymi kosztami.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dot. efektów klinicznych i wyników farmakoekonomicznych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Pluvicto (177Lu PSMA-617, lutetu (177Lu) wipiwotydyd-tetraksetan) w skojarzeniu z terapią deprivacji 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), po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni ≥2 schematami CTH zawierającej taksany (IV linia).

**Horyzont czasowy analizy:** 2-letni (finansowanie od 1 stycznia 2026 r.).

**Scenariusz istniejący:** brak finansowania <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ze środków publicznych.

**Scenariusz nowy:** finansowanie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w nowej grupie limitowej.

**Udziały rynkowe:** założono, że udział <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w populacji docelowej wyniesie [ ] w 2026 r. i 2027 r. Pozostali pacjenci stosować będą BSC. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny wariant ([ ]).

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli zestawiono źródła danych wykorzystane w analizie BIA wnioskodawcy.

Tabela 50. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

| Parametr           |                                                                                                    | Źródło                                                                           |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Dane populacyjne   | Liczba pacjentów przerywających terapię ARPI                                                       | Statystyki NFZ, Sprawozdanie z rocznej działalności NFZ, Konsensus Ekspertki     |
|                    | Liczba pacjentów stosujących DOC                                                                   | Konsensus Ekspertki                                                              |
|                    | Odsetek pacjentów przechodzących do kolejnej linii po ARPI i DOC                                   | Analizy dla <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 przeprowadzona przez G-Ba                 |
|                    | Odsetki pacjentów stosujących KAB i potencjalnie kwalifikujących się do <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 | Konsensus Ekspertki, badanie TheraP, badanie CARD                                |
|                    | Odsetek pacjentów poddanych testom PSMA                                                            | Konsensus Ekspertki                                                              |
|                    | Odsetek pacjentów PSMA pozytywnych                                                                 | Badanie VISION                                                                   |
| Rozpowszechnienie  | Udziały terapii stosowanych w scenariuszu istniejącym i nowym                                      | Prognoza Zamawiającego                                                           |
| Zużycie zasobów    | Dawkowanie, liczba świadczeń i procedur wykonywanych u pacjentów w zależności od ich stanu zdrowia | Analiza ekonomiczna dla Pluvicto                                                 |
| Koszty jednostkowe | Taryfikatory NFZ                                                                                   | WLR (Obwieszczenie MZ), Zarządzenia Prezesa NFZ wskazane w analizie ekonomicznej |

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

1. koszty leków,
2. koszty podania leków,
3. koszty kwalifikacji i monitorowania terapii,
4. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, adverse events) i poważnych zdarzeń kosztnych (SSE, symptomatic skeletal events),
5. koszty leczenia towarzyszącego (BSC).

Szczegóły w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | I rok | II rok |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |        |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |        |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min. – max.) <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |        |
| * <span style="background-color: yellow;"> </span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |        |
| <sup>#</sup> Warianty skrajne określone przez Agencję z wykorzystaniem założeń wnioskodawcy.<br>Wariant minimalny populacji: jednoczesne uwzględnienie minimalnego odsetka pacjentów przeleczonych DOC ( <span style="background-color: yellow;"> </span> ), odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do KAB wśród pacjentów po ARPI i DOC wg analizy ekonomicznej <span style="background-color: yellow;"> </span> oraz udziału Pluvicto na poziomie <span style="background-color: yellow;"> </span> .<br>Wariant maksymalny populacji: jednoczesne uwzględnienie maksymalnego odsetka pacjentów przeleczonych DOC ( <span style="background-color: yellow;"> </span> ), odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do KAB wśród pacjentów po ARPI i DOC wg <span style="background-color: yellow;"> </span> oraz udziału Pluvicto na poziomie <span style="background-color: yellow;"> </span> . |       |        |

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa płatnika publicznego)

| Kategoria kosztów            | 2026 [mln zł]                                    | 2027 [mln zł]                                    |
|------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                                                  |                                                  |
| Leki (inne niż BSC)          | 0,00                                             | 0,00                                             |
| (w tym Pluvicto)             | 0,00                                             | 0,00                                             |
| Podanie                      | 0,00                                             | 0,00                                             |
| Diagnostyka i monitorowanie  | 0,67                                             | 1,54                                             |
| Leczenie towarzyszące (BSC)  | 17,83                                            | 20,82                                            |
| Zdarzenia niepożądane i SSE  | 5,67                                             | 6,34                                             |
| Wydatki całkowite            | <b>24,16</b>                                     | <b>28,70</b>                                     |
| <b>Scenariusz nowy</b>       |                                                  |                                                  |
| Leki                         | <span style="background-color: yellow;"> </span> | <span style="background-color: yellow;"> </span> |
| (w tym Pluvicto)             | <span style="background-color: yellow;"> </span> | <span style="background-color: yellow;"> </span> |
| Podanie                      | 1,05                                             | 1,50                                             |
| Diagnostyka i monitorowanie  | 2,95                                             | 4,63                                             |
| Leczenie towarzyszące (BSC)  | 17,57                                            | 20,59                                            |
| Zdarzenia niepożądane i SSE  | 5,96                                             | 6,67                                             |
| Wydatki całkowite            | <b>112,27</b>                                    | <b>154,46</b>                                    |

| Kategoria kosztów            | 2026 [mln zł] | 2027 [mln zł] |
|------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Scenariusz istniejący</b> |               |               |
| <b>Koszty inkrementalne</b>  |               |               |
| <b>Leki</b>                  |               |               |
| (w tym Pluvicto)             |               |               |
| Podanie                      | 1,05          | 1,50          |
| Diagnostyka i monitorowanie  | 2,28          | 3,10          |
| Leczenie towarzyszące (BSC)  | -0,26         | -0,23         |
| Zdarzenia niepożądane i SSE  | 0,29          | 0,33          |
| <b>Wydatki całkowite</b>     | <b>88,11</b>  | <b>125,76</b> |

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii Pluvicto we wnioskowanym wskazaniu wyniesie ok. 88 mln zł w roku 2026 oraz ok. 126 mln zł w roku 2027,

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu RSS.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr                                                                                                                                                                                                                         | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?                                                                                     | TAK                        | Należy mieć na uwadze wieloetapowy charakter oszacowań, który wpływa na niepewność ostatecznego oszacowania. Ewentualne jednoczesne zmiany w wielkościach parametrów stanowiących mnożniki będą miały istotny wpływ na finalny wynik oszacowania (np. odsetek pacjentów po terapii ARPI i docetakselem czy przeciwwskazań do terapii kabazytakselem) |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                                                                                                              | TAK                        | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | TAK                        | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                         | TAK                        | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?                                                                                            | TAK                        | Dane pozyskane z NFZ wskazują na poprawność założeń wnioskodawcy.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                                                                                                                       | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?                                                                                                                     | TAK                        | Patrz rozdział 3.1.2.2. w niniejszej AWA                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?                                                                                                                           | TAK                        | Patrz rozdział 3.1.2.2. w niniejszej AWA                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Parametr                                               | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK                        | Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. |

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co zostało odpowiednio uzasadnione, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu RSS.

W analizie wpływu na budżet (BIA) wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, stąd ograniczenia tych analiz mają zastosowanie również w niniejszej analizie. BIA bazuje na dostosowanym do warunków polskich, globalnym modelu wykonanym w programie MS Excel – jego ograniczenia również przekładają się na ograniczenia analizy BIA.

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono wieloetapowo i niepewność związana z określeniem relacji pomiędzy kolejnymi etapami, wpływa na ostateczny wynik oszacowania i jego niepewność.

Część danych zaczerpniętych z NFZ wymagała ekstrapolacji z wykorzystaniem dodatkowo Sprawozdań NFZ (mniej szczegółowych) i opinii ekspertów klinicznych uzgodnionych w ramach konsensusu.

Odsetki pacjentów przechodzących pomiędzy kolejnymi liniami i wymaganymi przed zastosowaniem 177Lu-PSMA-617 terapiami określono w oparciu o szereg założeń, w tym w oparciu o dane z zagranicznej praktyki, badań klinicznych oraz konsensus polskich ekspertów klinicznych, dlatego oszacowania bazujące na tych źródłach należy traktować z ostrożnością.

Rozpowszechnienie terapii określono w oparciu o prognozę wnioskodawcy oraz konsensus ekspertów klinicznych, które mają charakter przewidywań.

Według ankietowanego przez Agencję eksperta, prof. Pawła Wiechno, odsetek stosujących Pluvicto w scenariuszu nowym wyniesie 20%, a liczebność pacjentów ekspert oszacował na ok. 200 pacjentów, tj. mniej niż szacuje wnioskodawca (odpowiednio [redacted] pacjentów w kolejnych latach), ale liczby te są zbliżone do wartości w scenariuszu minimalnym. Z kolei w raporcie TLI Agencji dotyczącym Pluvicto populację docelową oszacowano na ok. 300 pacjentów<sup>5</sup>.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Największy wpływ na wynik miały warianty B1 (minimalny) i D1 (maksymalny), w których przyjęto alternatywne założenia dotyczące odpowiednio [redacted]

[redacted]. W przypadku wariantu minimalnego wydatki inkrementalne były [redacted] w stosunku do analizy podstawowej, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego [redacted] w stosunku do analizy podstawowej.

Wyniki dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zamieszczono w rozdziale 6.3.3.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Jednocześnie na podstawie modelu wnioskodawcy Agencja oszacowała wyniki dla scenariusza minimalnego i maksymalnego (szczegółowe założenia opisano w Tabeli 16. w rozdziale 6.2. niniejszej AWA). W analizie BIA nie było zamieszczonych takich wyników. Oszacowania Agencji wskazują na wzrost kosztów inkrementalnych

<sup>5</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/21\\_Pluvicto\\_reoptr.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/21_Pluvicto_reoptr.pdf) [dostęp: 21.07.2025]

odpowiednio w scenariuszu minimalnym i maksymalnym o 71,39 mln zł i o 112,30 mln zł w 2026 r. oraz o 101,91 mln zł i o 160,31 mln zł w 2027 r.

## 6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Pluvicto spowoduje wzrost kosztów po stronie płatnika. Główną składową kosztu stanowi koszt leku Pluvicto (ponad 96%). W opinii eksperta klinicznego istnieje ryzyko, że zamówiony lek nie zostanie wykorzystany ze względu na stan pacjenta, co będzie stanowić stratę finansową.

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Pluvicto we wskazaniu mCRPC, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>;
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.06.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Pluvicto, lutetium, vipivotide, tetraksetan. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (z czego 1 warunkowa) oraz 3 rekomendacje negatywne. Ponadto zidentyfikowano 1 dokument oceniający dodatkową korzyść kliniczną (IQWiG 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną w porównaniu do BSC. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoką cenę leku oraz brak efektywności kosztowej leku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla Pluvicto

| Organizacja, rok  | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NCPE 2024</b>  | Pluvicto w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów, z lub bez inhibicji szlaku receptora androgenowego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym mCRPC z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach | <b>Rekomendacja negatywna</b><br><u>Uzasadnienie:</u><br>Wysoka cena leku oraz niekorzystna efektywność kosztowa leku.<br><u>Komparatory:</u><br>SoC (dane z badania VISION) oraz kabazytaksel (dane z metaanalizy sieciowej). Brak porównania z Ra-223                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>NICE 2023</b>  | Leczenie dorosłych pacjentów z mCRPC wykazującym obecność PSMA (antygenu błonowego gruczołu krokowego), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach lub którzy mają przeciwwskazania do zastosowania taksanów                                                         | <b>Rekomendacja negatywna</b><br>177Lu-PSMA-617 nie jest zalecany, w ramach wskazania rejestracyjnego, do leczenia nawrotowego przerzutowego raka gruczołu krokowego z dodatnim wynikiem na obecność PSMA (swoistego antygenu błonowego stercza) u dorosłych:<br>- po chemioterapii opartej na taksanach i antyandrogenach lub<br>- gdy istnieją przeciwwskazania do zastosowania taksanów<br><u>Uzasadnienie:</u><br>Ograniczenia w zakresie przedstawionych dowodów naukowych oraz zbyt wysokie koszty terapii.<br><u>Komparatory:</u> SoC i kabazytaksel. Ra-223 tylko w populacji pacjentów z przerzutami wyłącznie do kości.                                                                                                       |
| <b>CADTH 2023</b> | Leczenie dorosłych pacjentów z mCRPC wykazującym obecność swoistego antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy otrzymali co najmniej jeden inhibitor szlaku receptora androgenowego i chemioterapię opartą na taksanie.                                                                                                     | <b>Rekomendacja pozytywna warunkowa</b><br>Pluvicto powinno być stosowane wyłącznie u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z ekspresją antygenu błonowego specyficznego dla prostaty (PSMA), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inhibitor szlaku receptora androgenowego (ARPI) oraz co najmniej jeden schemat leczenia zawierający taksany (tj. chemioterapię), i którzy są w stosunkowo dobrym stanie ogólnym (tj. mają dobrą sprawność ogólną).<br>Pluvicto nie powinno być refundowane w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi niż terapia deprywacji androgenów (ADT); stosowanie powinno być ograniczone do 6 cykli, a cena preparatu Pluvicto powinna zostać |

| Organizacja, rok | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>obniżona.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dowody z badania klinicznego wykazały, że leczenie preparatem Pluvicto poprawia przeżywalność pacjentów z mCRPC w porównaniu z obecnie dostępnymi standardowymi terapiami.</li> <li>Pluvicto może odpowiadać na istotne potrzeby pacjentów, takie jak wydłużenie życia i opóźnienie wystąpienia lub pogorszenia objawów, szczególnie u pacjentów, którzy mogą nie kwalifikować się do dalszej chemioterapii (np. kabazytakselem).</li> <li>Na podstawie oceny ekonomicznej CADTH, Pluvicto nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy obecnej cenie katalogowej. W związku z tym konieczna jest obniżka ceny.</li> <li>Szacuje się, że Pluvicto będzie kosztować publiczne programy lekowe około 69,5 miliona dolarów w ciągu najbliższych 3 lat. Po uwzględnieniu testów PSMA, koszt dla systemu opieki zdrowotnej może wynieść 143 miliony dolarów w tym samym okresie.</li> <li>Stosowanie Pluvicto może rodzić wyzwania związane z dostępnością i równością, ze względu na ograniczenia w infrastrukturze potrzebnej do przeprowadzania testów PSMA (np. badania PET-CT PSMA), a także w zakresie produkcji i dostarczania samego preparatu Pluvicto.</li> </ul> <p><u>Komparatory:</u></p> <p>Rad-223 z leczeniem objawowym (BSC), kabazytakselem z prednizonem, olaparyb, mitoksantron z placebo i prednizonem oraz inhibitorami szlaku receptora androgenowego (ARPI)</p> |
| SMC 2023         | Leczenie dorosłych pacjentów z mCRPC wykazującym obecność PSMA (antygenu błonowego gruczołu krokowego swoistego dla gruczołu krokowego), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach lub którzy mają przeciwwskazania do zastosowania taksanów | <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Niewystarczające uzasadnienie wnioskodawcy dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do jego korzyści zdrowotnych oraz brak wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych</p> <p><u>Komparatory:</u></p> <p>Kabazytaksel, olaparyb, rad-223, ARPI i mitoksantron-prednizolon.</p> <p>Wyniki pochodziły z badania TheraP (177Lu-PSMA-617 vs kabazytaksel) i VISION (177Lu-PSMA-617 vs SoC)</p> <p>Brak wyników dla porównania z radem-223.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| HAS 2023         | Leczenie dorosłych mężczyzn z postępującym, przerzutowym mCRPC, PSMA+, którzy byli wcześniej leczeni CTH opartą na taksanach (dla kwalifikujących się chorych) oraz co najmniej jedną linią terapii hormonalnej drugiej generacji                                                                       | <p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Istotna zmiana dla pacjentów pod względem skuteczności leczenia.</p> <p>Spełnienie niedostatecznie zaspokojonej potrzeby medycznej.</p> <p>Brak innego skutecznego leczenia w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Potencjalna innowacyjność metody w analizowanym wskazaniu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| IQWiG 2023       | W skojarzeniu z ADT z lub bez hamowania sygnalizacji receptora androgenowego w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym PSMA-dodatnim mCRPC, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanie                                 | <p>Zgodnie z oceną IQWiG, dostępne są <b>dowody na istnienie dodatkowej korzyści z zastosowania 177Lu-PSMA-617 w porównaniu z BSC</b> u pacjentów z mCRPC z obecnością PSMA, leczonych wcześniej ARPI i CTH opartą na taksanach.</p> <p><b>Brak dodatkowych korzyści</b> w populacji pacjentów, dla których <b>kabazytaksel lub olaparyb</b> stanowią najbardziej odpowiednią terapię.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo       | Refundacja (poziom) | Warunki i ograniczenia refundacji | RSS |
|---------------|---------------------|-----------------------------------|-----|
| Austria       | TAK (bd)            |                                   |     |
| Belgia        | TAK (bd)            |                                   |     |
| Bułgaria      | NIE                 |                                   |     |
| Chorwacja     | NIE                 |                                   |     |
| Cypr          | TAK (bd)            |                                   |     |
| Czechy        | TAK (bd)            |                                   |     |
| Dania         | NIE                 |                                   |     |
| Estonia       | nd                  |                                   |     |
| Finlandia     | NIE                 |                                   |     |
| Francja       | TAK (bd)            |                                   |     |
| Grecja        | nd                  |                                   |     |
| Hiszpania     | nd                  |                                   |     |
| Holandia      | nd                  |                                   |     |
| Irlandia      | nd                  |                                   |     |
| Islandia      | nd                  |                                   |     |
| Liechtenstein | TAK (bd)            |                                   |     |
| Litwa         | nd                  |                                   |     |
| Luksemburg    | TAK (bd)            |                                   |     |
| Łotwa         | nd                  |                                   |     |
| Malta         | nd                  |                                   |     |
| Niemcy        | TAK (100%)          |                                   |     |
| Norwegia      | nd                  |                                   |     |
| Portugalia    | NIE                 |                                   |     |
| Rumunia       | NIE                 |                                   |     |
| Słowacja      | nd                  |                                   |     |
| Słowenia      | TAK (bd)            |                                   |     |
| Szwajcaria    | TAK (bd)            |                                   |     |
| Szwecja       | NIE                 |                                   |     |
| Węgry         | NIE                 |                                   |     |
| Włochy        | NIE                 |                                   |     |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Pluvicto jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.05.2025 r., znak PLR.4500.720.2025.17.MKO (data wpływu do AOTMiT 09.05.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Pluvicto [Lutetii (177Lu) vipivotidi tetraxetanium)**, Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991502836 w leczeniu **opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC)** w ramach programu lekowego B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

### Problem zdrowotny

*Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC)*

*ICD-10 C61*

Faza oporności na kastrację w RGK charakteryzuje się kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy (<50 ng/dl lub 1,7 nmol/l) **oraz** progresją biochemiczną (trzy kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie co najmniej tygodnia, skutkujące dwoma 50-procentowymi wzrostami powyżej najniższej wartości [nadir] uzyskanej w trakcie aktualnie stosowanego leczenia przy nominalnej wartości PSA > 2 ng/ml) lub progresją radiologiczną (pojawienie się nowych zmian chorobowych: 2 lub więcej nowych zmian kostnych w scyntygrafii kości) lub progresją w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał najlepszą terapię wspomagającą (BSC), co stanowi aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Badanie RCT VISION

##### Pierwszorzędowe punkty końcowe – OS i rPFS

W badaniu VISION stosowanie schematu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z BSC, mediana OS wynosiła 15,3 mies. u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz 11,3 mies. w grupie leczonej BSC (mediana okresu obserwacji 20,9 mies.). Wyniki uzyskane w grupie pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 roku potwierdzają efekt uzyskany w analizie zgodnej z intencją leczenia (14,6 mies. vs 10,4 mies.). Estymowane prawdopodobieństwo OS po 18 mies. było większe w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC i wynosiło odpowiednio 43% i 29%.

Stosowanie schematu <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) w porównaniu z BSC. Mediana rPFS, w analizie podstawowej uwzględniającej pacjentów włączonych do badania po 5. marca 2019 r., wynosiła 8,7 mies. w grupie <sup>177</sup>Lu PSMA 617 + BSC oraz 3,4 mies. w grupie leczonej BSC. Wyniki uzyskane w analizie zgodnej z intencją leczenia potwierdzają efekt uzyskany w analizie podstawowej (8,8 vs 3,6 mies.). Estymowane prawdopodobieństwo rPFS po 12 mies. było większe w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z BSC i wynosiło odpowiednio 33% i 19%.

Leczenie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadziło również do istotnego wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) ogółem (radiologicznej, biochemicznej lub klinicznej) w porównaniu z BSC (5,9 vs 2,4 mies.).

#### *Analiza w podgrupach*

W wyniku przeprowadzonych analiz dla OS nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (p dla interakcji >0,05), co sugeruje, że przewaga <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC nad BSC.

W wyniku przeprowadzonych analiz dla rPFS wykazano istotną interakcję (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, oraz w podgrupie z gorszym stanem sprawności (stopień 2 wg ECOG) w porównaniu z chorymi w lepszym stanie zdrowia.

### Pozostałe punkty końcowe

Terapia <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pierwszego SSE w stosunku do BSC, mediana czasu do SSE w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC była o 4,7 mies. dłuższa niż w grupie BSC (11,5 vs 6,8 mies.). Podobnie w podgrupach wyodrębnionych na podstawie stosowania terapii ukierunkowanej na kości w ramach BSC (analiza *post hoc*) w obu podgrupach mediana czasu do SSE była dłuższa w grupie otrzymującej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC niż w grupie BSC. Analizy *post hoc* z wyłączeniem zgonów jako SSE wskazują, że leczenie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pierwszego zdarzenia kostnego względem BSC, niezależnie od zdarzeń śmiertelnych.

Ogólna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej centralnej komisji wystąpiła u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą leczoną BSC. Wśród pacjentów, którzy mieli mierzalne zmiany docelowe, całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 9% chorych, natomiast w grupie kontrolnej BSC odpowiedź całkowita nie wystąpiła u żadnego z chorych. Częściowa odpowiedź wystąpiła u istotnie wyższego odsetka 42% pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC oraz u 3% chorych leczonych BSC. Jednocześnie istotnie mniej pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC doświadczyło progresji choroby w porównaniu z grupą leczoną BSC. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC wynosiła 9,8 mies. (w grupie BSC nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnej oceny).

Odpowiedź PSA określoną jako obniżenie PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych, wystąpiła u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z chorymi leczonymi BSC (46% vs 7,1%,  $p < 0,001$ ). Również redukcja PSA o  $\geq 80\%$  była istotnie częstsza w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC (33% vs 2%,  $p < 0,001$ ). Mediana czasu trwania odpowiedzi PSA była dłuższa w grupie leczonej <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu z grupą BSC (8,9 vs 4,4 mies.).

W analizie podstawowej czas do pogorszenia wyniku jakości życia rozumiane były jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku, klinicznej progresji lub zgonu. Wyniki badania VISION wskazują, że u pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC czas do pogorszenia wyniku ogólnego (5,7 vs 2,2 mies.) oraz subdomen w skali FACT-P, wyniku skali oceny nasilenia bólu BPI-SF (5,9 vs 2,2 mies.) i wyniku EQ-5D-5L (1,0 vs 0,5 mies.) był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu z pacjentami leczonymi BSC. W odniesieniu do średniej zmian wyników jakości życia ocenianej na koniec okresu leczenia względem wartości wyjściowych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC a BSC.

### Badanie eksperymentalne Murthy 2024 (EAP)

Mediana przeżycia całkowitego pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) Murthy 2024 wyniosło 15,1 miesiąca (okres obserwacji 19,1 mies.). OS u pacjentów z początkowym stanem sprawności wg ECOG 0 – 1 i  $\geq 2$  wynosiło odpowiednio 15,9 i 6,6 miesiąca.

W badaniu Murthy 2024 obniżenie PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości wyjściowych wystąpiła u 42% pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Mediana przeżycia bez progresji PSA wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 3,2 – 8,0).

### Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Mediana OS pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej wynosiła od ponad 8 mies. w podgrupie pacjentów z przerzutami do wątroby w Muniz 2024, do około 21 mies. w Muniz 2025 w populacji ogólnej.

W badaniu Tuchayi 2024 przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w grupie 41 pacjentów z mierzalną chorobą – odsetek pacjentów z ORR wyniósł 32%, w tym jeden pacjent miał całkowitą odpowiedź, stabilną chorobę raportowano u 44% pacjentów, a progresję u 24% pacjentów. W badaniu Poterszman 2025 stabilną chorobę stwierdzono u 16 (14,7%) pacjentów.

Obniżenie stężenia PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowej w badaniach rzeczywistej praktyki miało miejsce u od 41% (Gafita 2024) do 66% (Yadav 2024) pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Ponadto w badaniu Muniz 2024 wskazano, że u pacjentów z obecnością przerzutów do wątroby odpowiedź PSA występowała rzadziej, niż w przypadku ich braku.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Badanie RCT VISION

Mediana czasu ekspozycji na <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 u 529 pacjentów wyniosła 6,9 (zakres 0,3 – 10,2) miesiąca z medianą 5 cykli leczenia (zakres 1 – 6), a z uwzględnieniem BSC 7,6 (0,3 – 31,3) mies.

W badaniu VISION dane wskazują, że stosowanie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC związane jest z większym ryzykiem wystąpienia AEs ogółem i zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia, AEs związanych z leczeniem ogółem

i stopnia  $\geq 3$ . oraz SAE. Nie było istotnej różnicy między grupami w zakresie SAE w stopniu  $\geq 3$ . oraz AEs prowadzących do zgonu. W grupie badanej AEs prowadziły do zaprzestania leczenia ogółem u 63 (11,9%) pacj. a AEs stopnia  $\geq 3$ . u 37 (7%) pacj.

Biorąc pod uwagę poszczególne AEs, istotnie częściej w grupie <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 + BSC w porównaniu do BSC występowały uczucie zmęczenia ogółem i w st.  $\geq 3$ ., suchość w ustach, nudności, niedokrwistość ogółem i w st.  $\geq 3$ ., zmniejszone łaknienie, zaparcia, biegunki, wymioty, małopłytkowość ogółem i w st.  $\geq 3$ ., limfopenia ogółem i w st.  $\geq 3$ ., leukopenia, zakażenia układu moczowego ogółem i w st.  $\geq 3$ .

W analizie AEs uwzględniającej czas ekspozycji na leczenie zdarzenia ogółem występowały częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast AEs w st.  $\geq 3$ . występowały rzadziej w badanej w porównaniu do BSC (91,1 vs 135,1 /100 pacjentolat).

#### Badanie eksperymentalne i badania RWE

W badaniu eksperymentalnym Murthy 2024 odsetek pacjentów leczonych <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, u których wystąpiły AEs prowadzące do zaprzestania terapii wyniósł 13% (w tym 6% AEs w st.  $\geq 3$ .). W zestawieniu z wynikami grupy badanej z RCT VISION wskazano, że u pacjentów stosujących <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 w Murthy 2024 częściej występowała limfopenia w stopniu  $\geq 3$  niż w badaniu VISION (odpowiednio 34% vs 8%), a wskaźniki częstości występowania anemii, trombocytopenii, neutropenii oraz leukopenii w stopniu  $\geq 3$  są podobne w obu badaniach).

W badaniu Gafita 2024 w ramach hematologicznych AEs raportowano jakkolwiek niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenię, neutropenię lub limfopenię u odpowiednio 19 (25%), 25 (33%), 30 (40%), 24 (32%) i 40 (53%) pacjentów, natomiast zdarzenia te stopnia 3 lub wyższego, tj. niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenię, leukopenię lub limfopenię obserwowano odpowiednio u 9 (12%), 3 (4%), 1 (1%), 1 (1%) i 19 (25%) pacjentów. Kserostomię stopnia 1 zaobserwowano u 22 (28%) pacjentów, a stopnia 2 u 1 (1%) pacjenta, zmęczenie u 10 (13%), nudności u 4 (5%). Nie zaobserwowano przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych oraz nie wystąpił żaden zgon związany z leczeniem.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania lutetu (<sup>177</sup>Lu) wipiwotyld-tetraksetanu (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617, produkt leczniczy Pluvicto) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) w leczeniu 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*), po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach (III linia) lub wcześniej leczeni  $\geq 2$  schematami CTH zawierającej taksany (IV linia) w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” uzupełnionego o zaproponowane zapisy umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto najlepszą opiekę standardową.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3 Ustawy o refundacji – wnioskodawca przedstawił badanie randomizowane (*VISION*), w którym wykazano wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem na dzień złożenia wniosku.

Wnioskodawca nie zaproponował dla wnioskowanej interwencji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł:

- bez RSS: 1 296 894 zł/QALY.

Oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy:

- Pluvicto, 1000MBq/ml, 1 fioł.7,5-12,5 ml: [ ] zł.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest licznymi założeniami i ograniczeniami, w szczególności:

- przyjętą parametryzacją skuteczności;
- zastosowanych parametrów użyteczności stanów zdrowia;
- przyjętymi kosztami.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dot. efektów klinicznych i wyników farmakoekonomicznych.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii Pluvicto we wnioskowanym wskazaniu wyniesie ok. 88 mln zł w roku 2026 oraz ok. 126 mln zł w roku 2027, w tym odpowiednio ok. [REDACTED]. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu RSS.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu RSS.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2023 i CADTH 2023 - warunkowa) oraz 3 rekomendacje negatywne (NCPE 2024, NICE 2023, SMC 2023) oraz 1 dokument oceniający dodatkową korzyść kliniczną (IQWiG 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną w porównaniu do BSC. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoką cenę leku oraz brak efektywności kosztowej leku.

**Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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.</p> | ?                           | <p><b>Odpowiedź wnioskodawcy</b></p> <p>Informacje nt. finansowania denosumabu zostały uzupełnione w ramach analizy problemu decyzyjnego.</p> <p>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 (kościotwórcze), co może ograniczać kliniczne znaczenie denosumabu w tej populacji. (por. komentarz Agencji – przyp. analityka)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><b>Komentarz Agencji:</b></p> <p>W ocenie analityków wykluczenie finansowania denosumabu w ramach przeprowadzonej analizy jest niezasadne. W szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu VISION (Sartor 2021, tabela S9) denosumab w ramach standardowej terapii stosowało 34,9% i 39% chorych odpowiednio w ramieniu 177Lu-PSMA-617 i ramieniu SoC (w porównaniu – bifosfoniany stosowało odpowiednio 8,5% i 13,7% chorych)</li> <li>Według danych pozyskanych z ZMA CeZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C61, którzy stosowali denosumab w roku 2023 wynosiła 103 chorych, w roku 2024 – 120 a do końca czerwca 2025 r. – 84 chorych,</li> <li>Zgodnie z badaniem Fizazi 2011 denosumab jest skuteczniejszy w zapobieganiu wystąpieniu objawowych zdarzeń kostnych vs kwas zoledronowy. U chorych z CRPC</li> </ul> <p>Oszacowany efekt kliniczny w populacji polskiej oraz koszt terapii nowotworu prostaty może w związku z powyższym nie być zgodny z oszacowaniem przedstawionym w analizie wnioskodawcy.</p> |

## 12. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chi 2024                           | Chi KN, Armstrong AJ, Krause BJ, et al. Safety Analyses of the Phase 3 VISION Trial of [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2024; 85(4):382-391. doi: 10.1016/j.eururo.2023.12.004. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38185538/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38185538/</a>                                                                                                                                                                                 |
| Fizazi 2023                        | Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [ <sup>177</sup> Lu]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 2023; 24(6):597-610. <a href="https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00158-4/abstract">https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00158-4/abstract</a> |
| Gafita 2024                        | Gafita A, Voter A, Shesadri S, et al. Initial Experience with [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 After Regulatory Approval for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy, Safety, and Outcome Prediction. J Nucl Med 2024; 65(11):1724-1730. <a href="https://jnm.snmjournals.org/content/65/11/1724.abstract">https://jnm.snmjournals.org/content/65/11/1724.abstract</a>                                                                                                                                                     |
| Losee 2025                         | Losee M, Kavanaugh M, Liu M, et al. Outcome of Subsequent Therapies After 177 Lu-Vipivotide Tetraxetan for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Tertiary Cancer Center Experience. The Prostate 2025; 85(8):742-748 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40103237/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40103237/</a>                                                                                                                                                                                                           |
| Muniz 2024                         | Muniz M, Sartor O, Orme JJ, et al. Outcomes for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Liver Metastasis Receiving [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617. J Nucl Med 2024 <a href="https://jnm.snmjournals.org/content/65/12/1932.long">https://jnm.snmjournals.org/content/65/12/1932.long</a>                                                                                                                                                                                                                         |
| Muniz 2025                         | Muniz M., Sartor A.O., Orme J., et al. Outcomes for 177Lu-PSMA-617 with and without concurrent use of ARPIs in patients with mCRPC. Journal of Clinical Oncology 2025: 43(Suppl_5):112 <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.112">https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.112</a> .                                                                                                                                                                                                                                      |
| Murthy 2024                        | Murthy V, Voter AF, Nguyen K, et al. 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 2024; 65(11):1740-1744. <a href="https://jnm.snmjournals.org/content/65/11/1740">https://jnm.snmjournals.org/content/65/11/1740</a>                                                                                                                                                                    |
| NCT03511664                        | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511664">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511664</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Poterszman 2025                    | Poterszman N, Hammer-Lefevre C, Porot C, et al. Visceral metastases, platelet dynamics, and PSA decline: from biomarkers to better outcomes in [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Theranostics 2025; 15(9):3724-3732. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40213672/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40213672/</a>                                                                                                                                                            |
| Raport EMA                         | EMA/871459/2022 Pluvicto EPAR Public Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005483/0000. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Raport Novartis                    | <a href="https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17925">https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=17925</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Raychaudhuri 2024                  | Raychaudhuri R, Mo G, Tuchayi AM, et al. Genomic Correlates of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression and Response to <sup>177</sup> Lu-PSMA-617: A Retrospective Multicenter Cohort Study. JCO Precis Oncol 2024; (8):e2300634 <a href="https://europepmc.org/article/med/38662984">https://europepmc.org/article/med/38662984</a>                                                                                                                                                                                                  |
| Raychaudhuri 2025                  | Raychaudhuri R, Tuchayi AM, Low SK, et al. 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 Oncology 2025; <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2588931125000021">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2588931125000021</a>                                                                                              |
| Sartor 2021                        | Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021; 385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sartor 2022                        | Sartor O, Patel J, Wu J, et al. Impact of [ <sup>177</sup> Lu] 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 2022; 28(10):S26 <a href="https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2022.28.10-a.s1">https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2022.28.10-a.s1</a>                                                                                                                                                                         |
| Tuchayi 2024                       | Tuchayi AM, Yadav S, Jiang F, et al. Real-World Experience with 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy After Food and Drug Administration Approval. J Nucl Med 2024; 65(5):735-739. <a href="https://jnm.snmjournals.org/content/65/5/735.full">https://jnm.snmjournals.org/content/65/5/735.full</a>                                                                                                                                                                                                                                           |
| Vaishampayan 2022                  | Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ, et al. [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. JCO 2022; 40(16_suppl):5001-5001. <a href="https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5001">https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5001</a>                                                                                                                                                 |
| Wu 2024                            | Wu, S., Hu, W., Chen, M. et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system events for Lutetium-177-PSMA-617. Sci Rep 14, 25712 (2024). <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-024-77889-3">https://doi.org/10.1038/s41598-024-77889-3</a> <a href="https://www.nature.com/articles/s41598-024-77889-3">https://www.nature.com/articles/s41598-024-77889-3</a>                                                                                                                                              |
| Yadav 2024                         | Yadav S, Lowery B, Tuchayi AM, et al. Impact of Posttreatment SPECT/CT on Patient Management During <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Radiopharmaceutical Therapy. J Nucl Med 2024; 65(9):1395-1401. <a href="https://jnm.snmjournals.org/content/65/9/1395">https://jnm.snmjournals.org/content/65/9/1395</a>                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zhao 2025                          | Zhao Y, Wang N, Zhang Z, Zhao X: Postmarketing safety of [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy for prostate cancer: a disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system, Expert Opinion on Drug Safety 2025, <a href="https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2466673">https://doi.org/10.1080/14740338.2025.2466673</a>                                                                                                                                                                                    |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| ASCO 2025                          | Garje R, Riaz IB i in. Systemic Therapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. 2025. J Clin Oncol 00:1-24 <a href="https://doi.org/10.1200/JCO-25-00007">https://doi.org/10.1200/JCO-25-00007</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CADTH 2023</b>                   | <a href="https://www.cda-amc.ca/lutetium-vipivotide-tetraxetan">https://www.cda-amc.ca/lutetium-vipivotide-tetraxetan</a> [dostęp: 13.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>EAU 2025</b>                     | Cornford P, Tilki D i in. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2025. <a href="https://d56bochluzqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025_2025-03-24-120144_rinw.pdf">https://d56bochluzqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2025_2025-03-24-120144_rinw.pdf</a> [dostęp: 11.06.2025]                                                                                                                                         |
| <b>ESMO 2023</b>                    | Fizazi K i Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol. 2023 Jun;34(6):557-563. <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015</a>                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>HAS 2023</b>                     | <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0249dcsem_du_13_juillet_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de_.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/decision_n2022.0249dcsem_du_13_juillet_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de_.pdf</a> [dostęp: 13.06.2025]                                                                                                                                                           |
| <b>IQWiG 2023</b>                   | <a href="https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidetraxetan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidetraxetan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a> [dostęp: 13.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>NCCN 2025</b>                    | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 2.2025 — April 16, 2025. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf</a> [dostęp: 11.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>NCPE 2024</b>                    | <a href="https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2024/07/Pluvicto-23002-technical-summary.pdf">https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2024/07/Pluvicto-23002-technical-summary.pdf</a> [dostęp: 13.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>NICE 2023</b>                    | <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta930/resources/lutetium177-vipivotide-tetraxetan-for-treating-psmapositive-hormonerelapsed-metastatic-prostate-cancer-after-2-or-more-treatments-pdf-82615601351365">https://www.nice.org.uk/guidance/ta930/resources/lutetium177-vipivotide-tetraxetan-for-treating-psmapositive-hormonerelapsed-metastatic-prostate-cancer-after-2-or-more-treatments-pdf-82615601351365</a> [dostęp: 13.06.2025]                                                                                                                                           |
| <b>SMC 2023</b>                     | <a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/7871/lutetium-177-lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-final-updated-310823-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/7871/lutetium-177-lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-final-updated-310823-for-website.pdf</a> [dostęp: 13.06.2025]                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Wysocki 2024 / PTOK-PTU 2024</b> | Wysocki P, Chłosta P i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Onkol Prakt Klin Edu 2024;10(1):1-72.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Pozostałe publikacje</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>AE Cabazitaxel 2022</b>          | Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel Analiza ekonomiczna Wersja 1.2 Warszawa, 26.09.2022 r. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AW/70%20AW%20OT.4231.22.2022%20Cabazitaxel%20Ever%20Pharma%20AE_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AW/70%20AW%20OT.4231.22.2022%20Cabazitaxel%20Ever%20Pharma%20AE_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 03.07.2025 r.] |
| <b>Barqawi 2019</b>                 | Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. Journal of Medical Economics. 2019;22(11):1202–9.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Bermingham 2012</b>              | Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. BJU International 2012;110(11c)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bremner 2007</b>                 | Bremner KE, Chong CAY, Tomlinson G, Alibhai SMH, Krahn MD. A Review and Meta-Analysis of Prostate Cancer Utilities. Medical Decision Making. 2007;27(3):288-98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Brinkmann 2025</b>               | Brinkmann C, Baum RP, Stargardt T. Cost-utility analysis of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in second-line and third-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in Germany. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2025 ahead of print. <a href="https://doi.org/10.1007/s00259-025-07317-9">https://doi.org/10.1007/s00259-025-07317-9</a> [dostęp: 08.07.2025 r.]                                                                                                                                                              |
| <b>ChPL Pluvicto</b>                | Charakterystyka Produktu Leczniczego Pluvicto (16.06.2025)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Donga 2014</b>                   | Donga P, Bilir P, Valderrama A, Li H, Munakata J. Health State Utilities Among Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Patients With and Without Symptomatic Skeletal Events. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2014;90(1):S706                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Doyle 2008</b>                   | Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2008;62:374-80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ERG 2022</b>                     | Ren K, Davis S, Carroll C, Navega A, Wong R. 177Lu vipivotide tetraxetan for treating PSMA-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer after 2 or more therapies: A Single Technology Appraisal School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield. 2022. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta930/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-1-pdf-13245740749">https://www.nice.org.uk/guidance/ta930/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-1-pdf-13245740749</a> [dostęp: 08.07.2025 r.]                                    |
| <b>Fassler 2011</b>                 | Fassler P, Holmstrom S, van Engen A. PCN130: UTILITY WEIGHTS FOR SKELETAL RELATED EVENTS IN CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER. Value in Health. 2011;14(7):A458                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>FDA 2022</b>                     | <a href="https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse">https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse</a>                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Fizazi 2011</b>                  | Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brow J, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011;377:813-22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Golicki 2019</b>                 | Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics (2019) 37:1165–1176                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAS 2023</b>              | Haute Autorite de Sante. PLUVICTO (lutetium [ <sup>177</sup> Lu] vipivotide tetraxetan) Traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique résistant à la castration, exprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Avis Economique. 18.07.2023 r. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/pluvicto_18072023_avis_economique.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/pluvicto_18072023_avis_economique.pdf</a> [dostęp: 08.07.2025 r.] |
| <b>Leppert 2018</b>          | Leppert W, Wordliczek J. Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. <i>Oncology in Clinical Practice</i> 2018;14:1–14.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Lloyd 2008</b>            | Lloyd A, Nafees B, narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. <i>British Journal of Cancer</i> . 2006;95:683-90                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Matza 2013</b>            | Matza LS, Cong Z, Chung K, Stopeck A, Tonkin K, et al. Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. <i>Patient Prefer Adherence</i> 2013;7:855–865.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Matza 2014</b>            | Matza LS, Chung K, van Brunt K, Brazier JE, Braun A, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. <i>European Journal of Health Economics</i> . 2014;15:7-18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Mehrens 2023</b>          | Mehrens D, Kramer KKM, Unterrainer LM, Beyer L, Bartenstein P, et al. Cost-Effectiveness Analysis of <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Journal of National Comprehensive Cancer Network</i> . 2023;21(1):43-50.e2                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Nafees 2008</b>           | Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2008;6(1):84.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Raport FDA</b>            | Multi-disciplinary Review and Evaluation lutetium ( <sup>177</sup> Lu) vipivotide tetraxetan. FDA 2022, 215833Orig1s000 <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215833Orig1s000MultidisciplineR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215833Orig1s000MultidisciplineR.pdf</a>                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Royston i Parmar 2002</b> | Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. <i>Statistics in Medicine</i> . 2002;21:2175–2197                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Sonnenberg 2004</b>       | Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerly CG, Speroff L, Speroff T. Costs and net health effects of contraceptive methods. <i>Contraception</i> 2004;69(6):447–59.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Swinburn 2010</b>         | Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> . 2010;26(5):1091-96                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Woroń 2011</b>            | Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J, Kleja J. Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. <i>Medycyna po Dyplomie</i> 2011;20(8):52–61.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Wyld 2012</b>             | Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. <i>PLoS Med</i> 2012;9:e1001307                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## 13. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

Tabela 57. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 25.05.2025

| #   | Kwerenda                                                                                                                                                                                                                                                              | Wynik     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #1  | Lu-PSMA-617[Title] OR Pluvicto[Title] OR LU-177[Title] OR LU177[Title] OR 177Lu[Title] OR VIPIVOTIDE[Title] OR TETRAXETAN[Title]                                                                                                                                      | 1 364     |
| #2  | "Pluvicto" [Supplementary Concept]                                                                                                                                                                                                                                    | 200       |
| #3  | #1 or #2                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 428     |
| #4  | #1 or #2 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Network Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review | 144       |
| #5  | trial[Title] OR study[Title] OR real-world[Title] OR systematic[Title] OR metaanalysis[Title] OR meta-analysis[Title]                                                                                                                                                 | 2 734 452 |
| #6  | #3 and #5                                                                                                                                                                                                                                                             | 177       |
| #7  | Search: #4 or #6                                                                                                                                                                                                                                                      | 237       |
| #8  | Search: #4 or #6 Filters: from 2025/1/1 - 2025/5/21                                                                                                                                                                                                                   | 31        |
| #9  | Search: #4 or #6 Filters: English, from 2025/1/1 - 2025/5/21                                                                                                                                                                                                          | 30        |
| #10 | Search: #4 or #6 Filters: English, Polish, from 2025/1/1 - 2025/5/21                                                                                                                                                                                                  | 30        |

Tabela 58. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 25.05.2025

| #  | Kwerenda                                                                                                                                                                                             | Wynik |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| #1 | (Lu-PSMA-617 OR Pluvicto OR LU-177 OR LU177 OR 177Lu OR VIPIVOTIDE OR TETRAXETAN):ti,ab,kw (Word variations have been searched) with Cochrane Library publication date Between Jan 2025 and May 2025 | 27    |

Tabela 59. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, data wyszukiwania: 25.05.2025

| # | Kwerenda                                                                                                                                    | Wynik     |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | exp vipivotide tetraxetan lutetium lu 177/                                                                                                  | 993       |
| 2 | (Lu-PSMA-617 or Pluvicto or LU-177 or LU177 or 177Lu or VIPIVOTIDE or TETRAXETAN).kf,kw,ti.                                                 | 4 758     |
| 3 | 1 or 2                                                                                                                                      | 5 253     |
| 4 | limit 3 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) | 588       |
| 5 | limit 3 to (meta analysis or "systematic review")                                                                                           | 76        |
| 6 | (trial or study or real-world or systematic or metaanalysis or meta-analysis).kf,kw,ti.                                                     | 3 122 981 |
| 7 | 3 and 6                                                                                                                                     | 773       |
| 8 | 4 or 5 or 7                                                                                                                                 | 1 095     |
| 9 | limit 8 to ((english or polish) and yr="2025 -Current")                                                                                     | 69        |

### Załącznik 2. Analizy Wnioskodawcy

- ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- ANALIZA KLINICZNA. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- ANALIZA EKONOMICZNA. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET. 177LU-PSMA-617 (PLUVICTO®) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI. Wersja 2.0. Kraków – czerwiec 2025.
- Odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.33.2025.03.BLu.

**Załącznik B.56. LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)****Załącznik B.56. LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)**

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ŚWIADCZENIOBIORCY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii radiofarmaceutykami z wykorzystaniem substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) apalutamid;</li> <li>2) darolutamid;</li> <li>3) enzalutamid;</li> <li>4) olaparyb;</li> <li>5) niraparyb + octan abirateronu;</li> <li>6) talazoparyb;</li> <li>7) lutetu-177 wipiwotydyd-tetraksetan (177Lu-PSMA-617).</li> </ol> <p>W leczeniu <b>wrażliwego na kastrację</b> raka gruczołu krokowego <b>z przerzutami</b> (mHSPC) stosowany jest <b>apalutamid</b> albo <b>darolutamid</b> albo <b>enzalutamid</b>.</p> <p>W leczeniu <b>opornego na kastrację</b> raka gruczołu krokowego <b>bez przerzutów</b> (nmCRPC) stosowany jest <b>apalutamid</b> albo <b>darolutamid</b> albo <b>enzalutamid</b>.</p> <p>W leczeniu <b>opornego na kastrację</b> raka gruczołu krokowego <b>z przerzutami</b> (mCRPC) stosowany jest <b>enzalutamid</b> albo <b>olaparyb</b> albo <b>niraparyb + octan abirateronu</b> albo <b>talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem</b> albo <b>lutetu-177 wipiwotydyd-tetraksetan (177Lu-PSMA-617)</b>.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem oraz inhibitorem PARP oraz 177Lu-PSMA-617.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> | <p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) apalutamid: [...]</li> <li>2) darolutamid: [...]</li> <li>3) enzalutamid: [...]</li> <li>4) olaparyb: [...]</li> <li>5) niraparyb + octan abirateronu: [...]</li> <li>6) talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem: [...]</li> <li>7) <b>Lutetu-177 wipiwotydyd-tetraksetan (177Lu-PSMA-617):</b> zalecana aktywność 7400 MBq dożylnie co 6 tygodni (±1 tydzień) - lek podaje się do maksymalnie 6 dawek.</li> </ol> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia PSA;</li> <li>4) oznaczenie stężenia testosteronu;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem lub talazoparybem lub 177Lu-PSMA-617 także wyliczenie klirensu kreatyniny);</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie stężenia albuminy (w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617);</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>9) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>10) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617);</li> <li>11) scyntygrafia kośćca – nie dotyczy leczenia 177Lu-PSMA-617;</li> <li>12) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej) – nie dotyczy leczenia 177Lu-PSMA-617;</li> <li>13) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</li> <li>14) rentgenografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</li> <li>15) badanie PET/CT lub PET/MRI z zastosowaniem 68Ga-PSMA lub 18F-PSMA (w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617);</li> </ol> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1.1 Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) ukończony 18. rok życia;</li> <li>3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</li> <li>b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem, niraparybem + octanem abirateronu, talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem, 177Lu-PSMA-617 (mCRPC);</li> </ol> </li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</li> <li>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</li> <li>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li> <li>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</b></p> <p><b>1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami apalutamidem albo enzalutamidem albo darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem</b><br/>[...]</p> <p><b>1.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem</b><br/>[...]</p> <p><b>1.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu</b><br/>[...]</p> <p><b>1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem</b><br/>[...]</p> <p><b>1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane</b></p> |  | <p>16) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG lub RECIP.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), albo olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem albo 177Lu-PSMA-617);</li> <li>2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem albo 177Lu-PSMA-617);</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem albo 177Lu-PSMA-617);</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem albo 177Lu-PSMA-617);</li> <li>5) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617);</li> <li>6) oznaczenie stężenia albuminy (w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617);</li> <li>7) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem albo 177Lu-PSMA-617 także wyliczenie klirensu kreatyniny);</li> </ol> <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych;</li> <li>– przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem) albo 177Lu-PSMA-617,</li> <li>– morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>klinicznie na etapie mCRPC) niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem</b><br/>[...]</p> <p><b>1.2.6. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami po zastosowaniu hormonoterapii lekiem nowej generacji, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii zawierającej taksany lub leczonych wcześniej <math>\geq 2</math> schematami chemioterapii zawierającej taksany - 177Lu-PSMA-617</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2);</li> <li>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml lub<br/>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</li> <li>3) stwierdzono kryterium ekspresji PSMA pozwalające na włączenie do terapii zgodnie z obowiązującymi standardami lub zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) potwierdzonymi przez specjalistę z dziedziny medycyny nuklearnej;</li> <li>4) wcześniejsza terapia lekiem hormonalnym nowej generacji i docetakselem;</li> <li>5) zakończone leczenie kabazytakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania kabazytakselu wraz z jej uzasadnieniem;</li> <li>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie innym izotopem.</li> </ol> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Czas leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, o których mowa w pkt 3, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 177Lu-PSMA-617 – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli (6 dawek).</li> </ol> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> |  | <p>albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem).</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej;</li> <li>2) scyntygrafia poterapeutyczna – opcjonalnie, w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617 do 48h po podaniu dawki leku;</li> <li>3) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy nie dotyczy leczenia 177Lu-PSMA-617;</li> <li>4) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy nie dotyczy leczenia 177Lu-PSMA-617;</li> <li>5) badanie PET/CT lub PET/MRI z zastosowaniem 68Ga-PSMA lub 18F-PSMA (w przypadku leczenia 177Lu-PSMA-617), nie rzadziej niż co 6 mies.;</li> <li>6) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji - nie dotyczy sytuacji z wyłącznym wzrostem stężenia PSA bez cech progresji klinicznej u chorych leczonych 177Lu-PSMA-617.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD,</li> <li>c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD,</li> <li>d) progresja (PD),</li> <li>e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).</li> </ol> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym</li> </ol> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii</p> <p>lub</p> <p>b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym) lub RECIP;</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu, talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem albo 177Lu-PSMA-617 (mCRPC);</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> |  | <p>przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|