

Rekomendacja nr 110/2025

z dnia 6 sierpnia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Pluvicto (wipiwotydyd-tetraksetan lutetu [¹⁷⁷Lu]) w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Pluvicto (wipiwotydyd-tetraksetan lutetu [¹⁷⁷Lu]) w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”; z bezpłatnym poziomem odpłatności przez pacjenta, w nowej grupie limitowej **pod warunkiem:**

- przedłożenia instrumentu podziału ryzyka uwzględniającego znaczące obniżenie kosztów terapii poprzez obniżenie ceny jednostkowego opakowania leku lub uzgodnienie maksymalnego kosztu na pacjenta;
- uwzględnienia pełnego pokrycia poprzez zwrot na rzecz płatnika kosztu molekularnych badań diagnostycznych w kierunku mutacji PSMA;
- uwzględnienia zwrotu na rzecz płatnika kosztu niewykorzystanej części radiofarmaceutyku, wynikającej z konieczności modyfikacji dawki z powodu raportowanych u pacjenta działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny dotyczy rozszerzenia zakresu dostępnych opcji terapeutycznych w programie lekowym B.54 [PL] dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Wniosek dotyczy radiofarmaceutyku Pluvicto, zawierającego radionuklid lutet-177 [Lu177] z ligandem ukierunkowanym na specyficzny antygen błonowy gruczołu krokowego [PSMA]. Populacja docelowa została szczegółowo określona pod względem uprzedniego stosowania opcji terapeutycznych. Pacjenci planowani do leczenia muszą mieć potwierdzenie progresji choroby, ekspresję PSMA oraz udokumentowane wcześniejsze leczenie lekiem hormonalnym nowej generacji (takim jak enzalutamid lub octan abirateronu dostępne w PL), docetakselem, i kabazytakselem. W związku z przedstawionymi warunkami aktualnie stosowaną alternatywą jest objawowe leczenie wspomagające [BSC]. Na BSC składa się prewencja powikłań lub łagodzenie skutków przerzutów kostnych, terapia bólu oraz wspomaganie kortykosteroidami. Należy wskazać, że w zakresie technologii BSC nie ma mechanizmów działania o charakterze przeciwnowotworowym w odróżnieniu do Lu177, w związku z czym ocenia się, że populacja docelowa ma niezaspokojone potrzeby zdrowotne. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii względem BSC opiera się na danych z randomizowanego badania bez zaślepienia VISION. Wykazano istotny statystycznie wpływ na twarde punkty końcowe. Odnotowano zmniejszenie prawdopodobieństwa w czasie, zarówno w odniesieniu do przeżycia całkowitego [OS] (HR 0,62; różnica median 4,2 mies.), jak i przeżycia wolnego od progresji [PFS] (HR 0,43; różnica median 5,2 mies.). W odniesieniu do bezpieczeństwa odnotowano, że stosowanie u pacjentów Lu177 wiąże się z istotnie statystycznie gorszym profilem względem BSC. Głównym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność uzyskanych wyników był charakter badania, w którym nie zastosowano zaślepienia interwencji ze względu na uwarunkowania prawne i proceduralne.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, że Lu177 nie jest efektywną kosztowo opcją terapeutyczną. Wskaźnik ICUR wyniósł ok. 1,3 mln zł, co oznacza sześciokrotne przekroczenie ustawowego progu opłacalności. Założenia i struktura modelu wiążą się ograniczeniami, które prawdopodobnie mają nieznaczny wpływ na wynik końcowy. Ponadto wskazuje się na dobór parametrów kosztowych dla komparatora, jednak uwzględnienie szerszego zakresu (o większej kosztowności) byłoby niekonserwatywne. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego oszacowano na poziomie 214 mln zł w ciągu dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej. Największym zakresem niepewności charakteryzuje się oszacowanie populacji docelowej. Zwraca się również uwagę na straty finansowe po stronie płatnika, w sytuacji kiedy zamówiony lek nie zostanie wykorzystany ze względu na stan pacjenta.

W odniesieniu do Lu177 odnaleziono dokumenty z 6 zagranicznych instytucji HTA. Połowa dokumentów miała negatywne rozstrzygnięcie (NICE 2023, SMC 2023, NCPE 2024) głównie ze względu na ograniczenia analiz i wysokie koszty terapii, nie mające przełożenia na wielkość uzyskiwanych efektów. Pozytywne rozstrzygnięcie dotyczyło wyłącznie oceny HAS 2023 dotyczącej wczesnego dostępu do terapii. W warunkowej rekomendacji CADTH 2023 zwrócono uwagę na konieczność obniżenia ceny produktu oraz wyzwania związane z testowaniem pacjentów w kierunku PSMA. Niemiecka ocena IQWiG 2023 wskazuje na dodatkowe korzyści w porównaniu z BSC oraz brak możliwości wnioskowania o dodatkowych efektach zdrowotnych względem np. olaparybu.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Pluvicto po spełnieniu warunków przedstawionych w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pluvicto (wipiwotyld-tetraksetan lutetu [¹⁷⁷Lu]), roztwór do wstrzykiwań / infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991502836 (cena zbytu netto [CZN] [REDACTED] zł); w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Proponowana odpłatność: bezpłatnie, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (mCRPC), zazwyczaj rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich). U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się zwykle po 18-36 mies. Chorzy z nowotworem zaawansowanym, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a w przypadku rozsiewu 1-3 lata.

W oparciu o dane NFZ z lat 2006-2025 dla liczby pacjentów dorosłych odnotowany jest trend wzrostowy w zakresie chorobowości sprawozdawczej (występowanie co najmniej jednego świadczenia sprawozdanego z rozpoznaniem głównym C61 wg ICD-10). W ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 roku odnotowano 190 677 pacjentów, ze średnim wiekiem 73 lata. Dekadę wcześniej liczba pacjentów wynosiła 92 750 pacjentów. Z programu lekowego B.56 do końca 2024 roku skorzystało 17 878 pacjentów, a łączna kwota refundacji wyniosła niemal 2 mld zł. W katalogu chemioterapii dostępny jest aktualnie rad-223, którego zainteresowanie kliniczne od 2021 roku maleje, coraz mniejsza liczba pacjentów jest sprawozdawana w kolejnych latach. W 2024 r., podanie Ra-223 u pacjentów z rozpoznaniem głównym wskazującym na raka prostaty odnotowano jedynie u 60 pacjentów, a w 2021 roku było to 220.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie lekowe aktualnie finansowane ze środków publicznych, komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza terapia wspomagająca [BSC] wskazana przez wnioskodawcę. Dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do kolejnej linii

chemioterapii na BSC składa się prewencja powikłań lub łagodzenie skutków przerzutów kostnych, terapia bólu oraz wspomaganie kortykosteroidami.

Należy jednak wskazać, że u pacjentów na podobnym stadium zaawansowania choroby w PL dostępne jest leczenie z wykorzystaniem inhibitorów PARP, do których należą olaparyb, niraparyb oraz talazoparyb. W katalogu chemioterapii dostępny jest również inny radiofarmaceutyk, zawierający rad-223, dla pacjentów z obecnością przynajmniej 6 przerzutów w kościach.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 przezbłonowym, z wysoką ekspresją w raku gruczołu krokowego. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β^- przez lutet-177 dostarcza działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Pluvicto jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR), w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym mCRPC z obecnością PSMA, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach. Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Lu177 vs BSC na podstawie jednego badania pierwotnego z randomizacją 2:1. W badaniu VISION porównano Lu177 podawany do sześciu dawek względem BSC, które nie mogło stanowić żadnej chemioterapii lub immunoterapii; w populacji odpowiednio 551 oraz 280 pacjentów.

W rekomendacji odniesiono się do twardych punktów związanych z oceną skuteczności, czyli oceny przeżycia wolnego od progresji [PFS] oraz całkowitego [OS].

Do analizy włączono również doniesienie z wczesnego dostępu do terapii oraz 5 badań z rzeczywistej praktyki. Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność

Przeżycie wolne od progresji (wynik dla populacji całkowitej, ocena BICR¹, okres obserwacji ~20 mies.)

- mediana 8,8 mies. vs 3,6 mies.; HR 0,43 (95% CI: 0,35; 0,55); wynik istotny statystycznie.

Przeżycie całkowite

- mediana 15,3 mies. vs 11,3 mies.; HR 0,62 (95% CI: 0,52; 0,74); wynik istotny statystycznie.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

Bezpieczeństwo

Z ogólnego zakresu punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem odnotowano istotne statystycznie różnice dla ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz związanych z leczeniem; zarówno ogółem jak i co najmniej trzeciego stopnia ciężkości. Największe nasilenie odnotowano dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (≥ 3 . st.) związanych z leczeniem RR 7,27 (95% CI: 3,63; 14,53). W zakresie poszczególnych zdarzeń najwyższe wskaźniki ryzyka względnego dotyczyły występowania suchości w ustach RR 79,44 (11,21; 562,92), limfopenii ≥ 3 . st. RR 15,89 (2,20; 114,75) oraz zakażeń układu moczowego ogółem RR 11,24 (2,77; 45,59).

¹ niezależna centralna komisja weryfikacyjna pracująca w warunkach zaślepienia

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Pluvicto

Najczęstsze działania niepożądane obejmują: uczucie zmęczenia (48,0%), suchość w ustach (39,3%), nudności (35,7%), niedokrwistość (31,9%), zmniejszone łaknienie (21,4%) i zaparcia (20,2%). Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3 do 4 obejmują: niedokrwistość (12,9%), małopłytkowość (7,9%), limfopenię (7,8%) i uczucie zmęczenia (6,6%). Podczas przeprowadzania analizy końcowej badania VISION, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 14,2 miesiąca (zakres: 0,6 do 60,9 miesiąca), ogólny profil bezpieczeństwa pozostawał spójny z wcześniej zgłaszanym profilem bezpieczeństwa.

Po każdym podaniu produktu leczniczego Pluvicto, oprócz przestrzegania krajowych, lokalnych oraz instytucjonalnych procedur i regulacji, można rozważyć ogólne zalecenia dla pacjentów. Ograniczyć bliski kontakt (w odległości mniejszej niż 1 m) z innymi osobami przez 2 dni, a z dziećmi i kobietami w ciąży przez 7 dni. Powstrzymać się od współżycia seksualnego przez 7 dni. Spać w oddzielnym pokoju niż inne osoby przez 3 dni; pacjenci nie powinni spać w tej samej sypialni z dziećmi przez 7 dni, a z kobietami w ciąży przez 15 dni.

Postępowanie z ciężkimi lub nietolerowanymi działaniami niepożądanymi może wymagać czasowego przerwania podawania produktu, zmniejszenia dawki lub definitywnego zakończenia leczenia produktem leczniczym Pluvicto. Jeśli opóźnienie spowodowane działaniem niepożądanym utrzymuje się przez >4 tygodnie, leczenie należy zakończyć. Dawkę można zmniejszyć jednorazowo o 20% do 5 900 MBq; dawki nie należy ponownie zwiększać. Jeśli u pacjenta wystąpią dalsze działania niepożądane wymagające dodatkowego zmniejszenia dawki, leczenie należy zakończyć.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność uzyskanych wyników był charakter badania, w którym nie zastosowano zaślepienia interwencji ze względu na uwarunkowania prawne i proceduralne. Należy również mieć na uwadze, że charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniu może nie odpowiadać populacji polskich pacjentów. W PL B.56 finansowana jest jedna linia leczenia inhibitorem szlaku AR, a włączani do badania byli także pacjenci po niepowodzeniu 2 i więcej linii takiego leczenia (około połowy pacjentów). Ponadto część pacjentów była przed włączeniem do badania leczona innym radionuklidem, Ra-223.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów [CUA] Lu177 w horyzoncie dożywnym (10-letnim), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ] względem BSC. Uwzględniono koszty leków, ich podania, diagnostyki, monitorowania oraz leczenia zdarzeń kosztnych, dalsze linie leczenia choroby podstawowej oraz opieki terminalnej.

Wyniki analizy podstawowej

Wykazano, że Lu177 jest technologią nieefektywną kosztowo względem BSC, szacunkowy zysk QALY wyniósł 0,38; ICUR 1 296 894 zł/QALY. Progowa CZN wyniosłaby [REDACTED] zł.

W analizie wrażliwości testowano 18 wariantów. Nie wykazano zmiany wnioskowania. W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej oszacowano na 0%.

Ograniczenia

Model co do zasady został przygotowany w oparciu o konserwatywne założenia. Zakres testowanych wartości parametrów w analizie wrażliwości był ograniczony, nie powodując różnicy w oszacowaniu ICUR nie przekraczającej 5%.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.)

Nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej. W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w scenariuszu nowym na: [] oraz [] odpowiednio w I i II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii może wiązać się ze znacznym wzrostem wydatków płatnika [mln zł] o 88,11 (MIN: 71,39; MAX: 101,91) oraz 125,76 (MIN: 112,30; MAX: 160,31) odpowiednio w I i II roku;

Koszty Lu177 wyniosą łącznie [] mln zł odpowiednio w I i II roku.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla niepewności związanej z liczbą pacjentów stanowi wynik wariantów minimalnego i maksymalnego.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Największym zakresem niepewności charakteryzuje się oszacowanie populacji docelowej. Zwraca się również uwagę na straty finansowe po stronie płatnika, w sytuacji kiedy zamówiony lek nie zostanie wykorzystany ze względu na stan pacjenta.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak jest propozycji RSS. Jednak ze względu na fakt, że wnioskowana technologia charakteryzuje się wysokimi kosztami leczenia, sugerowane jest podjęcie RSS obniżającego koszty terapii z perspektywy płatnika publicznego.

W tym miejscu należy wskazać, że aktualnie refundowany jest inny radiofarmaceutyk również zawierający lutet, w produkcie leczniczym Lutathera. W produkcie tym radionuklid związany jest z oksodotreotydem, wykazującym duże powinnowadztwo receptorów dla somatostatyny. Wskazania obejmują więc leczenie guzów neuroendokrynnych. Z danych NFZ wynika, że pełen kurs leczenia (4 podania) z wykorzystaniem lutetu zawartym w produkcie Lutathera wynosi 275 tys. zł.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

We wszystkich z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zgodnie zalecane jest stosowanie Lu177 w leczeniu mCRPC po wyczerpaniu standardowych opcji (ARPI, docetaksel, kabazytaksel) u pacjentów z ekspresją PSMA.

Rekomendacje refundacyjne

W odniesieniu do Lu177 odnaleziono dokumenty z 6 zagranicznych instytucji HTA. Połowa dokumentów miała negatywne rozstrzygnięcie (NICE 2023, SMC 2023, NCPE 2024) głównie ze względu na ograniczenia analiz i wysokie koszty terapii, nie mające przełożenia na wielkość uzyskiwanych efektów. Pozytywne rozstrzygnięcie dotyczyło wyłącznie oceny HAS 2023 dotyczącej wczesnego dostępu do terapii. W warunkowej rekomendacji CADTH 2023 zwrócono uwagę na konieczność obniżenia ceny produktu oraz wyzwania związane z testowaniem pacjentów w kierunku PSMA. Niemiecka ocena IQWiG 2023 wskazuje na dodatkowe korzyści w porównaniu z BSC oraz brak możliwości wnioskowania o dodatkowych efektach zdrowotnych względem np. olaparybu.

Wnioskowana technologia jest w powszechnej refundacji wyłącznie w 1 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA - Niemcy. W kolejnych 9 krajach lek jest w ograniczonej refundacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2025 r. (znak pisma: PLR.4500.720.2025.17.MKO) w sprawie oceny leku: Pluvicto (wipiwotyld-tetraksetan lutetu [177Lu]), roztwór do wstrzykiwań / infuzji, 1000 MBq/ml, 1 fiol., GTIN: 05909991502836; w programie lekowym B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD 10: C61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2025 z dnia 4 sierpnia 2025 roku w sprawie oceny leku Pluvicto (lutetu [177Lu] wipiwotyld-tetraksetan) w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).
2. Raport nr OT.423.1.33.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Pluvicto (lutetu [177Lu] wipiwotyld-tetraksetan) w programie lekowym: B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”; data ukończenia: 24 lipca 2025 r.