



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUTETIUM (^{177}Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

INDICAȚIE: *în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (ADT), cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (AR), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA) pozitiv, tratați anterior cu inhibarea căii AR și chimioterapie pe bază de taxani, specific pentru segmentul de pacienți pentru care abiraterona în asociere cu prednison sau prednisolon, enzalutamida sau cea mai bună îngrijire de susținere (BSC/BSoc) reprezintă terapia adecvată*

Data depunerii dosarului

04.02.2026

Numărul dosarului

7751

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LUTETIUM (^{177}Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

1.2. DC: Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

1.3. Cod ATC: V10XX05

1.4. Data eliberării APP: 9 decembrie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI compensată

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>Soluție injectabilă/perfuzabilă</i>
Concentrație	<i>1 000 MBq/ml</i>
Calea de administrare	<i>Administrare intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului	<i>Recipient din Pb x 1 flacon de sticlă</i>

1.8. Preț aprobat conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat la 16.04.2026

Mărimea ambalajului	<i>Recipient din Pb x 1 flacon de sticlă</i>
Concentrație	<i>1 000 MBq/ml</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>112739,69 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>112739,69 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică restrânsă propusă : Pluvicto în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (ADT), cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (AR), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA) pozitiv, tratați anterior cu inhibarea căii AR și chimioterapie pe bază de taxani, specific pentru segmentul de pacienți pentru care abiraterona în asociere cu prednison sau prednisolon, enzalutamida sau cea mai bună îngrijire de susținere (BSC/BSOC) reprezintă terapia adecvată.

Doze și mod de administrare

Un ml de soluție conține vipivotidă tetraxetan de lutețiu 1 000 MBq de (^{177}Lu) la data și ora calibrării. Nivelul total de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7 400 MBq $\pm$ 10% la ora și data administrării. Dată fiind activitatea volumetrică fixă de 1 000 MBq/ml la ora și data calibrării, volumul de soluție din flacon poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml pentru a furniza nivelul necesar de radioactivitate la ora și data administrării.

Instrucțiuni importante de siguranță

Pluvicto trebuie administrat doar de persoane autorizate să manipuleze medicamente radiofarmaceutice, în structuri ce pot oferi servicii medicale de specialitate și după evaluarea pacientului de către un medic specializat.

Medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv Pluvicto, trebuie utilizate de către profesioniști din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice, și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de agenția guvernamentală competentă, autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Identificarea pacienților

Pacienții trebuie identificați pentru tratament pe baza investigațiilor de imagistică medicală PSMA.

Doze

Schema recomandată de tratament cu Pluvicto este de 7 400 MBq administrat intravenos, la intervale de 6 săptămâni (± 1 săptămână) până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Castrarea medicală cu analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) trebuie continuată pe durata tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Monitorizarea tratamentului

Analizele de laborator trebuie să fie efectuate înainte și în timpul tratamentului cu Pluvicto. Este posibil ca dozarea să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor.

- Hematologie (hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatininemie serică, clearance-ul calculat al creatininei [CLCr])
- Funcția hepatică (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină, albuminemia serică, bilirubinemie totală)

Modificarea dozei determinate de apariția reacțiilor adverse

Tratarea reacțiilor adverse severe sau intolerabile pot necesita întreruperea temporară a dozei (prelungirea intervalului de administrare a dozei cu 4 săptămâni de la 6 săptămâni până la 10 săptămâni), scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu Pluvicto. Dacă o întârziere a tratamentului cauzată de o reacție adversă persistă timp de >4 săptămâni, tratamentul cu Pluvicto trebuie întrerupt definitiv. Doza de Pluvicto poate fi redusă cu 20% o dată; doza nu trebuie crescută din nou. Dacă un pacient prezintă în continuare reacții adverse care ar necesita o reducere suplimentară a dozei, tratamentul cu Pluvicto trebuie întrerupt.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste această vârstă.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată cu $CL_{Cr} \geq 50$ ml/minut conform formulei Cockcroft-Gault. Nu se recomandă tratamentul cu Pluvicto la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu $CL_{Cr} < 50$ ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece profilul farmacocinetic și siguranța Pluvicto nu au fost studiate la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pluvicto nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Copii și adolescenți

Pluvicto nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația cancer prostatic cu expresarea PSMA.

Mod de administrare

Pluvicto este o soluție injectabilă/perfuzabilă, gata de utilizare, doar pentru o singură utilizare.

Precizare SETS

Deținătorul autorizației de punere pe piață în România, Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI LUTETIUM (177Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN (Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă), pentru indicația terapeutică restrânsă propusă:

„Pluvicto în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (ADT), cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (AR), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA) pozitiv, tratați anterior cu inhibarea căii AR și chimioterapie pe bază de taxani, specific pentru segmentul de pacienți pentru care abiraterona în asocieră cu prednison sau prednisolon, enzalutamida sau cea mai bună îngrijire de susținere (BSC/BSoc) reprezintă terapia adecvată”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

La data prezentei evaluări, DCI LUTETIUM (177Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este inclusă în Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, ale cărei prevederi au intrat în vigoare la data de 01.04.2026, ca urmare a emiterii Deciziei ANMDMR nr. 921/22.08.2024 și a încheierii contractului cost-volum, pentru indicația terapeutică aprobată prin procedură centralizată, respectiv:

„Pluvicto în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (ADT), cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (AR), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA) pozitiv, tratați anterior cu inhibarea căii AR și chimioterapie pe bază de taxani”.

Prezenta solicitare nu reprezintă o reevaluare a indicației terapeutice autorizate și deja incluse în Listă, ci o **cerere distinctă**, formulată pentru o populație restrânsă derivată din interpretarea unor subpopulații terapeutice, în baza criteriilor prevăzute în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

În acest context, prezenta evaluare urmărește analiza aplicabilității dovezilor clinice și a evaluărilor HTA internaționale la populația restrânsă propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață.

În cadrul evaluării, interpretarea indicației terapeutice s-a realizat în concordanță cu versiunea în limba engleză a RCP, având în vedere actualizarea formulării indicației în limba română.

1.10. Studiul VISION (PSMA-617-01)

Principalul studiu clinic care a stat la baza aprobării indicației terapeutice autorizate prin procedură centralizată a fost studiul pivot VISION, prezentat sintetic mai jos.

VISION a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, comparativ, cu grupuri paralele, deschis, conceput pentru a demonstra superioritatea Pluvicto în asociere cu cel mai bun standard de îngrijire din clasa sa (BSC/BSoC), comparativ cu BSC/BSoC administrat în monoterapie, la pacienți cu mCRPC PSMA-pozitiv tratați anterior cu chimioterapie pe bază de taxani și inhibitori ai căii receptorilor androgenici (ARPI).

Criterii de includere

- confirmare PSMA-pozitivă prin imagistică PET/CT cu radioligandul [68Ga]Ga-PSMA-11;
- tratament anterior cu cel puțin un inhibitor al căii receptorilor androgenici (ex. abirateronă, enzalutamidă);
- tratament anterior cu una sau două scheme de chimioterapie pe bază de taxani (docetaxel, cabazitaxel);
- status de performanță ECOG 0-2.

Criterii de excludere

- prezența metastazelor viscerale fără expresie PSMA la evaluarea imagistică de screening;
- tratament anterior cu radiofarmaceutice terapeutice, inclusiv diclorură de radiu-223 sau alte terapii cu radioliganzi.

Un număr total de 831 pacienți adulți au fost randomizați în raport 2:1 pentru administrarea fie a Pluvicto 7400 MBq la intervale de 6 săptămâni, până la maximum 6 doze, în asociere cu BSC/BSoC (N=551), fie a BSC/BSoC administrat în monoterapie (N=280).

Pacienții care au primit 4 cicluri de tratament cu Pluvicto au fost reevaluați în vederea documentării răspunsului terapeutic, a persistenței bolii și a tolerabilității, putând primi până la două cicluri suplimentare, la latitudinea investigatorului.

BSC/BSoC administrat la discreția investigatorului a inclus măsuri suportive și terapii considerate adecvate individual pacientului: tratamentul durerii, hidratare, transfuzii sanguine, ketoconazol, radioterapie locală, agenți de

remineralizare osoasă (acid zoledronic, denosumab, bifosfonați), terapie de deprivare androgenică, corticosteroizi și inhibitori ai căii androgenice (ARPI). **Protocolul studiului a exclus chimioterapia, imunoterapia și diclorura de radiu-**

223.

Caracteristicile populației incluse

Populația inclusă în studiu a fost reprezentată de pacienți intens pretratați, aflați într-un stadiu avansat al bolii, cu opțiuni terapeutice limitate. Vârsta mediană a fost de aproximativ 70 de ani. Peste 90% dintre pacienți prezentau metastaze osoase, iar aproximativ 12-13% metastaze hepatice, considerate factori de prognostic nefavorabil.

Toți pacienții incluși în studiu au primit anterior cel puțin o schemă de chimioterapie pe bază de taxani și cel puțin o terapie hormonală de nouă generație. Aproximativ 41% dintre pacienți primiseră două linii de chimioterapie pe bază de taxani, iar peste 97% fuseseră tratați anterior cu docetaxel.

Utilizarea ARPI ca parte a BSC/BSoc a fost mai frecventă în brațul comparator comparativ cu brațul experimental.

Obiectivele Studiului (Endpoints)

Studiul a avut două obiective principale „co-primary” alternative:

1. **rPFS (Radiographic Progression-Free Survival):** Timpul până la progresia vizibilă pe scanări sau deces.
2. **OS (Overall Survival):** Supraviețuirea globală (timpul până la deces din orice cauză).

Obiective secundare cheie (Key secondary endpoints):

- ORR (Overall Response Rate): Rata de răspuns tumoral la pacienții cu boală măsurabilă.
- DCR (Disease Control Rate): Procentul pacienților a căror boală a stagnat sau a regresat.
- Timpul până la primul eveniment scheletic simptomatic (SSE): Fracturi, compresii de măduvă etc.

Rezultatele de eficacitate și siguranță

Rezultatele obiectivelor primare

1. **rPFS:** mediană de 8,7 luni în grupul experimental față de 3,4 luni în grupul comparator, cu o diferență de **5,3 luni** și un **HR=0,4** (IC 99,2% = [0,29; 0,57]; $p < 0,001$), cu o perioadă mediană de urmărire de 16,4 luni în grupul experimental față de 3,9 luni în grupul comparator- populația PFS-FAS (figura 1).
2. **OS:** o mediană de 15,3 luni în grupul experimental față de 11,3 luni în grupul comparator, cu o diferență de **4 luni** și un **HR=0,62** (IC 95% = [0,52; 0,74]; $p < 0,001$), cu o perioadă mediană de urmărire de 20,3 luni în grupul experimental față de 19,8 luni în grupul comparator, populația ITT (figura 2).

Analizele finale privind OS și rPFS au fost determinate de numărul de evenimente și efectuate după 530 decese, respectiv 347 evenimente.

Rezultatele Key Secondary Endpoints

ORR: o rată de răspuns de 29,8% în grupul experimental față de 1,7% în grupul comparator (OR = 24,99; IC 95% = [6,05; 103,24]; $p < 0,001$).

DCR: o rată de control a bolii de 89,0% în brațul experimental față de 66,7% în brațul BSC/BSoC (OR = 5,79; ÎI 95%: 3,18, 10,55).

SSE: un timp median până la primul eveniment osos simptomatic de 11,5 luni în grupul experimental față de 6,8 luni în grupul comparator, $\Delta = 4,7$ luni și un HR = 0,5 (IC 95% = [0,4; 0,62]; $p < 0,001$).

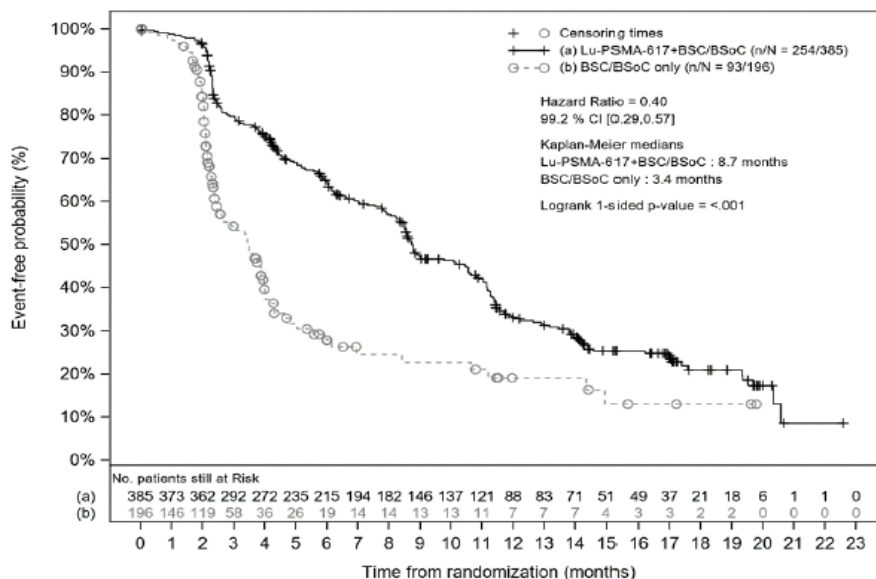


Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie radiografică - studiul VISION (populația PFS-FAS)

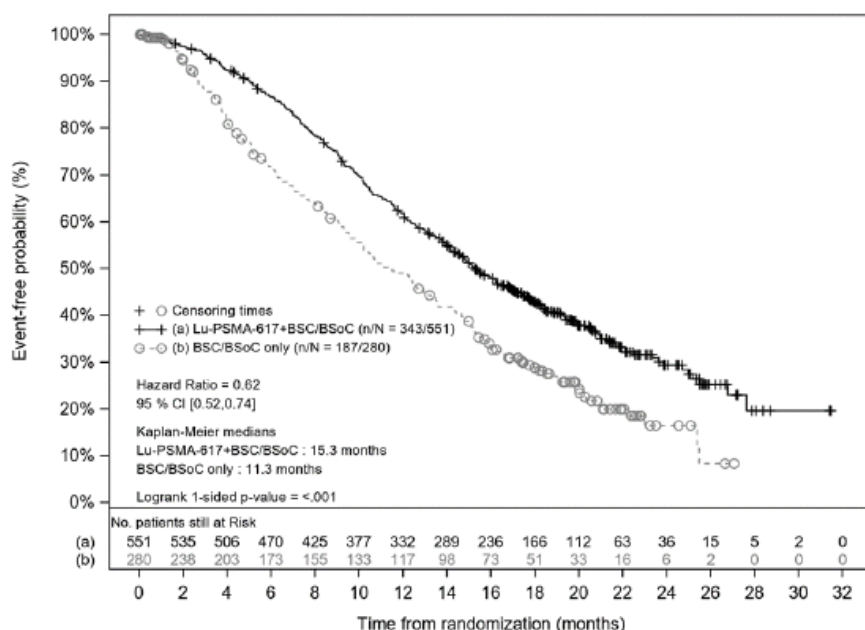


Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală - studiul VISION (populația ITT)

Analiza pe subgrupuri a arătat că beneficiul Pluvicto a fost **consistent** indiferent de:

- Vârstă sau regiune geografică.
- Nivelul inițial al PSA.
- **Prezența metastazelor hepatice:** Chiar și pacienții cu metastaze la ficat (care de regulă răspund mai greu) au beneficiat de tratament.
- **Numărul de taxani anteriori:** Beneficiul s-a menținut indiferent dacă pacientul administrase anterior una sau două linii de chimioterapie.

Siguranță:

- Evenimentele adverse de Grad 3 au fost mai frecvente în brațul Pluvicto (52,7% vs 38%).
- Cele mai notabile: EA de tip mielosupresiv (47,4% față de 17,6%), anemie (32% vs 13%), trombocitopenie (17% vs 4,4%) și oboseală (43% vs 23%).
- Xerostomia a fost foarte frecventă, dar de regulă ușoară (Grad 1-2)(39% vs 0.5%).

Concluzii

- Studiul a fost pozitiv pentru ambele obiective principale, cu o reducere semnificativă statistic și clinic a riscului de deces estimat cu 38% (**HR 0.62**), corespunzătoare unei creșteri cu **4 luni** a supraviețuirii globale în favoarea tratamentului experimental și o reducere a riscului de progresie radiologică sau deces estimat cu 60% (**HR 0.40**) și o prelungire cu **5,3 luni** a timpului până la progresia radiologică.
- Se constată separarea curbelor Kaplan-Meier pentru rPFS după aproximativ 8 săptămâni, probabilitatea radiografică fără progresie rămânând mai mare pe întreaga perioadă de urmărire pentru brațul ¹⁷⁷Lu + BSC/BSoc față de brațul comparator BSC/BSoc, ceea ce indică un avantaj timpuriu și susținut pentru terapia experimentală. În mod similar, separarea curbelor Kaplan-Meier pentru OS s-a realizat după aproximativ 2 luni, curba pentru brațul ¹⁷⁷Lu + BSC/BSoc rămânând mai sus pe întreaga perioadă de urmărire față de brațul BSC/BSoc.
- Deși utilizarea BSC/BSoc drept comparator a fost considerată acceptabilă de către autoritatea de reglementare în contextul aprobării indicației autorizate, unele agenții HTA au semnalat limitări metodologice privind relevanța comparatorului utilizat, având în vedere excluderea cabazitaxelului și a altor terapii sistemice active utilizate în practica clinică la pacienții tratați anterior cu ARPI și docetaxel. Se remarcă faptul că inhibitorii căii receptorilor androgenici au fost utilizați frecvent ca parte a BSC/BSoc în brațul comparator, în pofida datelor care sugerează beneficii limitate ale secvențierii consecutive a două terapii ARPI, aspect semnalat inclusiv în ghidurile ESMO.
- Profilul de siguranță al ¹⁷⁷Lu + BSC/BSoc a fost mai nefavorabil în comparație cu BSC/BSoc administrat singur. De remarcat sunt EA de mielosupresie și toxicitate renală, care sunt în mare parte legate de tratament și reprezintă principalele cauze ale EA severe, EA grave, deceselor legate de tratament și problemelor de tolerabilitate.

- Se constată că există o nevoie neacoperită de terapii eficiente în tratamentul mCRPC post ARPI și docetaxel. Pluvicto reprezintă un progres terapeutic în acest context, deoarece oferă o alternativă la opțiunile limitate disponibile. Experții clinicieni menționează că ar putea fi utilizat în locul cabazitaxelului sau, în cazul pacienților cu metastaze osoase (fără metastaze viscerale), ar putea înlocui diclorura de 223Ra.
- Administrarea tetraxetanului vipivotidă cu lutețiu (^{177}Lu) necesită implicații semnificative în serviciile medicale. Pentru identificarea pacienților eligibili este necesară scanarea PET cu PSMA de rutină. De asemenea, este nevoie de suficient personal calificat cu instruire specifică și experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice, precum și de o capacitate specifică crescută de paturi/scaune pentru administrarea acestui radiofarmaceutic. Alte costuri importante sunt cele asociate cu monitorizarea bolii (tomografii computerizate, analize de sânge, RMN-uri, ECG-uri etc.), tratamentul evenimentelor adverse și al evenimentelor scheletice simptomatice, tratamentele ulterioare și tratamentele concomitente.

1.11. Recomandările ghidurilor ESMO 2026 pentru tratamentul mCRPC

Managementul mCRPC în 2026 se concentrează pe principiul personalizării terapiilor în funcție de două variabile critice: **expunerea terapeutică anterioară** (în faza de sensibilitate la castrare - mCSPC) și **profilul molecular** (biomarkeri precum BRCA, PSMA sau dMMR). Suportul terapeutic optim (BSC/BSOC) este integrat obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Liniile de tratament și opțiuni terapeutice

Linia 1 (secvențiere dependentă de istoricul mCSPC):

- **Pacienți naivi la ARPI (rar):** Standardul de aur este reprezentat de Abirateronă sau Enzalutamidă; Docetaxelul rămâne o opțiune pentru pacienții apti pentru chimioterapie.
- **Pacienți deja expuși la ARPI (cazul majoritar):** Opțiunea principală este Docetaxel. Pentru pacienții PSMA-pozitivi care nu pot primi imediat chimioterapie, se recomandă ^{177}Lu -PSMA-617 (aprobat FDA).
- **Cazuri particulare:** Combinația ARPI + PARPi este indicată specific în prezența mutațiilor BRCA. Variantele agresive/neuroendocrine necesită chimioterapie pe bază de platină.

Linia 2 (alegere bazată pe răspunsul anterior):

- **Post-Docetaxel:** Cabazitaxel este preferat (superior celui de-al doilea ARPI conform studiului CARD). Alte opțiuni includ ^{177}Lu -PSMA-617 (dacă sunt PSMA-pozitivi) sau Radium-223 (exclusiv pentru metastaze osoase simptomatice).
- **Post-ARPI (fără chimioterapie în prima linie):** Docetaxel.
- **Terapii țintite:** Olaparib/Rucaparib (pentru mutații BRCA1/2) sau imunoterapie anti-PD-1 (pentru status dMMR).

Liniile tardive de tratament (Late-line):

- Tratamentul este înalt individualizat, incluzând Cabazitaxel (dacă nu a fost utilizat anterior), 177Lu-PSMA-617 (pentru eșec la ARPI și Docetaxel) sau re-challenge cu Docetaxel (în caz de remisiune inițială prelungită de 6-12 luni). Participarea în studii clinice este prioritară în această etapă.

1.12. Terapiile rambursate în România pentru tratamentul mCRPC

Linia 1 de tratament (mCRPC) - se adresează pacienților care au devenit rezistenți la castrare, dar care sunt „naivi” la chimioterapie (nu au administrat Docetaxel):

- **Abirateronă (Zytiga):** pentru pacienți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul ADT clasic.
- **Enzalutamidă (Xtandi):** identic cu Abiraterona, pentru pacienți la care chimioterapia nu este încă indicată.
- **Olaparib (Lynparza) + Abirateronă:** o opțiune nouă de linia 1, indiferent de statusul BRCA, pentru pacienții la care chimioterapia nu este indicată clinic.
- **Docetaxel:** rămâne principala opțiune de chimioterapie în mCRPC.

Linia 2 de tratament (mCRPC) - se adresează pacienților a căror boală a progresat după Docetaxel sau după un agent hormonal nou (ARPI):

- **Enzalutamidă/Abirateronă:** protocoalele terapeutice aprobate permit utilizarea acestor terapii și la pacienții a căror boală a progresat în timpul sau după administrarea Docetaxelului, reprezentând astfel opțiuni terapeutice compensate în liniile tardive de tratament.
- **Cabazitaxel (Jevtana):** indicat specific după eșecul Docetaxel. Este adesea preferat în linia a 2-a sau a 3-a (conform studiului CARD, deși protocolul RO nu specifică ordinea față de ARPI).
- **Olaparib (monoterapie): condiționat** de prezența mutațiilor **BRCA 1/2** și progresia după un agent hormonal nou (Abirateronă/Enzalutamidă).

Linia 3 de tratament: Pluvicto (poziționare terapeutică în România) - conform protocolului 428 (Lutetium 177Lu Vipivotide Tetraxetan), Pluvicto are o poziționare strict definită în România, fiind utilizat în linie terapeutică tardivă, după expunerea anterioară la ARPI și chimioterapie pe bază de taxani.

Criterii obligatorii pentru rambursare (L3):

- **Eșecul liniilor anterioare:** pacientul trebuie să fi primit deja tratament cu un **ARPI** (Abirateronă sau Enzalutamidă) și cel puțin o schemă de chimioterapie pe bază de **taxani** (Docetaxel).
- **Status PSMA pozitiv:** confirmat obligatoriu prin scanare **PSMA PET-CT**. Captarea traserului trebuie să fie mai intensă decât în ficatul sănătos.
- **Criteriu de excludere vizual:** dacă pacientul prezintă leziuni mari (ganglioni $\geq 2,5$ cm sau organe ≥ 1 cm) fără captare PSMA, pacientul este considerat „PSMA negativ” și nu este eligibil pentru compensare.
- **Speranța de viață estimată** trebuie să fie mai mare de 6 luni.

Observații privind accesibilitatea terapiilor:

- **Xofigo (Radium-223):** nu este disponibil în regim compensat în România, ceea ce limitează opțiunile terapeutice pentru pacienții cu metastaze osoase și contraindicații la chimioterapie.
- **Apalutamida și Darolutamida:** protocoalele aprobate limitează utilizarea acestora la faza de **sensibilitate la castrare** (mHSPC) sau la boala non-metastatică rezistentă la castrare (nmCRPC), fără includerea lor ca opțiuni compensate pentru mCRPC (rezistentă).
- **În practica terapeutică actuală din România, pacienții tratați anterior cu Abirateronă/Enzalutamidă și Docetaxel pot avea în continuare acces la terapii compensate reprezentate de ARPI secvențial, Cabazitaxel sau BSC/BSoc, înaintea utilizării Pluvicto în liniile terapeutice tardive.**

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS (AVIS: 19 aprilie 2023)

HAS recomandă **rambursarea Pluvicto în indicația autorizată ca tratament de linia a treia** pentru mCRPC progresiv, pozitiv pentru antigenul membranar specific prostatic (PSMA), respectiv după eșecul terapiei hormonale cu inhibitori ai căii androgenice și al chimioterapiei pe bază de taxani.

SMR: important.

ASMR III (moderat) față de opțiunile existente.

Motive:

- beneficiu OS și rPFS demonstrat, pentru cele 2 criterii co-primare de evaluare.
- demonstrarea superiorității față de cel mai bun tratament standard administrat în monoterapie în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare clasificate în funcție de managementul riscului alfa: ORR, DCR, SSE.
- un profil de siguranță considerat acceptabil.

2.2. NICE/SMC

NICE (GUIDANCE: 15 noiembrie 2023) **nu** recomandă utilizarea Pluvicto pentru indicația autorizată de tratament al cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare, pozitiv pentru antigenul membranar specific prostatic (PSMA), la adulți:

- după chimioterapie pe bază de taxani și un inhibitor al căii receptorilor androgenici (ARPI) sau
- atunci când taxanii „nu sunt indicați din punct de vedere medical”.

Motive:

- tratamentele pentru mCRPC care a progresat după ChT pe bază de taxani și un ARPI includ BSC și reluarea tratamentului cu taxani (de exemplu, cabazitaxel). Unii pacienți pot fi eligibili pentru terapia cu diclorură de raniu-223, însă nu au fost prezentate dovezi de comparație în acest context.
- dovezile de eficacitate din studiul clinic VISION arată că Pluvicto crește timpul până la progresia cancerului și durata de viață a pacienților, comparativ cu BSC. Prin urmare, comparativ cu BSC, Pluvicto îndeplinește criteriile NICE de tratament „end of life”.
- comparațiile directe și indirecte cu Cabazitaxel sugerează că Pluvicto ar putea fi mai eficient, însă dovezile sunt incerte.

Decizie:

- nu este considerat **cost-eficient în contextul indicației autorizate**, datorită lipsei datelor de comparație cu medicamente relevante.
- **nu poate fi recomandată utilizarea lui în cadrul Cancer Drugs Fund.**

SMC (SMC 2517 din 8 septembrie 2023) **nu recomandă** utilizarea Pluvicto în NHS Scotland, **pentru indicația autorizată** de tratament al mCRPC progresiv, pozitiv pentru antigenul membranal specific prostatic (PSMA).

SMC motivează decizia subliniind că justificările companiei referitoare la costul tratamentului cu Pluvicto în raport cu beneficiile sale pentru sănătate nu au fost suficiente și, în plus, compania nu a prezentat analize clinice și economice suficient de solide pentru a obține acceptarea rambursării din partea SMC.

2.3. IQWiG/G-BA

IQWiG (A23-01/12.04.2023)

Observație: Conform practicii HTA germane, G-BA definește comparatorii pe care IQWiG îi ia în considerare în raportul de evaluare privind stabilirea beneficiului adițional. G-BA consideră că Cabazitaxel și Olaparib sunt alternative standard pentru pacienții care au eșuat pe prima linie hormonală și pe Docetaxel, iar Radium-223 este o opțiune validă de BSC pentru pacienții cu metastaze osoase simptomatice. Deoarece studiul VISION a interzis explicit aceste terapii în brațul de control, IQWiG a considerat că brațul BSC/BSoc nu reflectă suficient flexibilitatea practicii clinice curente.

Ca urmare, IQWiG segmentează indicația autorizată de EMA în 2 subpopulații:

- **Subpopulația A (beneficiu adițional demonstrat):** Pacienții care nu mai sunt eligibili pentru chimioterapie (Cabazitaxel) sau nu au mutații BRCA (pentru Olaparib). Pentru aceștia, singura opțiune rămâne Abiraterona/Enzalutamida sau BSC. Pentru acești pacienți IQWiG recunoaște beneficiul Pluvicto, dar îl numește **necuantificabil** din cauza unor incertitudini statistice.

- **Subpopulația B (beneficiu adițional nedemonstrat):** Pacienți care sunt încă eligibili pentru a primi Cabazitaxel. Pentru aceștia, IQWiG afirmă că studiul nu oferă un răspuns, deci oficial, un beneficiu adițional nu poate fi demonstrat.

G-BA decide asupra beneficiului adițional.

G-BA (Decizie finală din 08.02.2024): diferențe față de IQWiG:

- **Subpopulația A (indiciu de beneficiu adițional considerabil):** Pentru pacienții care nu mai au ca opțiune Cabazitaxel sau Olaparib (din cauza intoleranței sau lipsei mutațiilor), G-BA face un up-grade al beneficiului adițional, acceptând faptul că supraviețuirea globală (OS) mai lungă cu 4 luni și controlul mai bun al complicațiilor osoase (morbidity) sunt avantaje clinice majore care merită această clasificare.
- **Subpopulația B (beneficiu adițional nedemonstrat):** Pentru pacienții care ar fi putut primi Cabazitaxel sau Olaparib, G-BA menține aceeași decizie, datorită lipsei unei comparații directe în studiul VISION.

Concluzii ale evaluărilor HTA internaționale

Evaluările internaționale evidențiază faptul că beneficiul clinic al tetraxetanului vipivotidă cu lutețiu (^{177}Lu) în tratamentul mCRPC PSMA-pozitiv este recunoscut în principal pentru populațiile de pacienți aflați în stadii terapeutice tardive, după eșecul terapiei hormonale și al chimioterapiei pe bază de taxani, în special în contextul opțiunilor terapeutice limitate.

Cu toate acestea, autoritățile HTA europene au exprimat poziții divergente privind amploarea beneficiului terapeutic și relevanța comparatorului utilizat în studiul VISION. Principalele incertitudini metodologice semnalate vizează:

- alegerea comparatorului BSC/BSOC în absența utilizării unor comparatori activi considerați relevanți în practica clinică actuală (în special Cabazitaxel);
- heterogenitatea populației eligibile și necesitatea segmentării acesteia în funcție de eligibilitatea pentru terapii alternative;
- lipsa comparațiilor directe cu terapiile standard utilizate în liniile terapeutice tardive ale mCRPC.

În acest context, se observă că autoritățile HTA care au acceptat existența unui beneficiu adițional (HAS, G-BA) au recunoscut în principal valoarea clinică a terapiei în subpopulațiile de pacienți cu opțiuni terapeutice limitate sau epuizate, în timp ce NICE și SMC au considerat că incertitudinile clinice și economice rămân prea importante pentru susținerea rambursării în indicația autorizată în ansamblul ei.

Din punct de vedere metodologic, criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 sunt aplicabile rapoartelor de evaluare internaționale considerate documente administrative și științifice unitare, emise pentru indicația terapeutică autorizată integral de EMA.

Solicitarea DAPP de a extrage o subpopulație specifică și de a o supune evaluării ca entitate distinctă pe baza criteriilor Tabelului nr. 7 este nefondată metodologic, pentru următoarele considerente:

1. Inaplicabilitatea raportului HAS (Franța)

Novartis susține că, întrucât HAS a acordat un SMR important pentru întreaga populație din indicația autorizată a medicamentului Pluvicto, acest beneficiu ar trebui să se aplice implicit și subpopulației propuse de companie.

Calificativul SMR important a fost acordat de HAS pentru indicația terapeutică globală autorizată de EMA, Pluvicto fiind evaluat ca opțiune terapeutică utilizată în linie tardivă de tratament după eșecul terapiei hormonale și al chimioterapiei pe bază de taxani (L3+). Autoritatea franceză nu a evaluat distinct subpopulația propusă de solicitant și nici nu a concluzionat că aceasta ar fi lipsită de alternative terapeutice. HAS menționează explicit că „nu există date robuste pentru stabilirea condițiilor de utilizare secvențială a ARPI”, evidențiind incertitudinea privind poziționarea terapeutică optimă în contextul administrării consecutive a terapiilor ARPI.

În aceste condiții, reținerea unui beneficiu specific pentru o subpopulație derivată prin fragmentarea sau extrapolarea concluziilor raportului HAS ar contraveni caracterului unitar al raportului extern și ar depăși atribuțiile metodologice ale SETS, ceea ce ar presupune reinterpretarea independentă a concluziilor raportului extern dincolo de limitele metodologiei aplicabile.

2. Contradicția metodologică rezultată din decizia G-BA (Germania)

Deși autoritatea germană G-BA a segmentat indicația terapeutică și a recunoscut existența unui beneficiu adițional pentru pacienții neeligibili pentru cabazitaxel sau olaparib, însăși definirea acestei subpopulații („pacienți pentru care abiraterona, enzalutamida sau BSC/BSoC reprezintă terapia adecvată”) confirmă existența unor alternative terapeutice active.

În sistemul de asigurări sociale de sănătate din România, DCI Enzalutamidum și DCI Abirateronum sunt incluse în Lista aprobată prin HG nr. 720/2008 și compensate pentru tratamentul mCRPC, inclusiv în liniile tardive de tratament după administrarea Docetaxelului.

În consecință, condiția imperativă prevăzută de Tabelul nr. 7, potrivit căreia medicamentul evaluat trebuie să reprezinte „singura alternativă terapeutică” pentru stadiul evolutiv respectiv al bolii, nu este îndeplinită.

Mai mult, însăși formularea subpopulației propuse de companie demonstrează că Pluvicto nu este poziționat într-un context de absență a alternativelor terapeutice compensate, ci într-un context de secvențiere terapeutică specifică liniilor tardive de tratament.

3. Infirmary argumentației DAPP prin concluziile NICE (Marea Britanie)

Argumentația DAPP privind posibilitatea izolării și evaluării distincte a acestui segment populațional este infirmată și de concluziile raportului NICE publicat la data de 15 noiembrie 2023.

Agenția britanică nu a recomandat rambursarea Pluvicto, evidențiind existența unor incertitudini metodologice majore, inclusiv în analiza populațiilor derivate din studiul VISION.

NICE a subliniat că studiul pivot VISION prezintă limitări importante prin excluderea comparatorilor activi relevanți (precum Cabazitaxel) din brațul de control, iar comparațiile indirecte prezentate pentru diferitele subpopulații sunt afectate de un grad ridicat de incertitudine clinică și metodologică.

În plus, NICE a considerat că lipsa unor date robuste de comparație directă în stadiile tardive ale mCRPC nu permite stabilirea unui raport cost-eficiență favorabil, inclusiv pentru pacienții cu opțiuni terapeutice limitate.

Prin urmare, utilizarea unui raport internațional de nerambursare (NICE), fundamentat tocmai pe fragilitatea metodologică a datelor disponibile pentru subpopulațiile derivate, confirmă faptul că SETS nu poate valida o subpopulație definită printr-o segmentare suplimentară a indicației autorizate, în absența unor dovezi clinice comparative solide și unanim acceptate la nivel european.

În consecință, având în vedere că rapoartele de evaluare internaționale au fost elaborate pentru indicația terapeutică autorizată integral de EMA și nu pentru validarea unei subpopulații restrânse evaluate distinct conform criteriilor Tabelului nr. 7, precum și faptul că populația propusă de DAPP definește utilizarea Pluvicto într-un context de secvențiere terapeutică specific liniilor tardive de tratament, în prezența unor alternative terapeutice compensate, **criteriile 1 și 2 sunt evaluate ca neîndeplinite (0 puncte).**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Novartis Pharma Services România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul PLUVICTO 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă (DCI LUTETIUM (¹⁷⁷Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN) este rambursat pentru indicația restrânsă propusă în **16** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează:

- Austria, Cipru, Grecia, Polonia, Portugalia și Ungaria – compensare individuală fără protocol specific de prescriere;
- Belgia, Bulgaria, Cehia, Franța, Germania, Italia, Lituania, Luxemburg, Spania – compensare conform RCP fără protocol specific de prescriere, și Slovenia - compensare conform RCP cu protocol specific de prescriere.

În urma analizei documentației depuse, SETS constată o lipsă de conformitate a declarațiilor pe proprie răspundere depuse de companie raportat la cerințele metodologice ale criteriului 3.1 din Tabelul nr. 7, din următoarele considerente:

1. Confuzia juridică dintre obiectul autorizării centralizate (EMA) și obiectul deciziei administrative de rambursare națională

DAPP echivalează compensarea conform RCP a indicației EMA complete cu existența unei compensări specifice pentru indicația restrânsă propusă. Totuși, din tabelul centralizator anexat declarației, reiese că în majoritatea statelor considerate de referință (precum Belgia, Germania, Franța, Italia, Spania), compensarea medicamentului Pluvicto se realizează „conform RCP”.

SETS precizează că simpla apartenență a subpopulației la indicația terapeutică autorizată de EMA nu este echivalentă cu o aprobare administrativă specifică și restrictivă din partea autorităților naționale din statele respective. Pentru validarea Criteriului 3.1 din Tabelul nr. 7, DAPP avea obligația de a demonstra existența unor acte administrative naționale explicate (protocoale de prescriere sau decizii HTA restrictive), care să limiteze rambursarea Pluvicto *exclusiv* la subpopulația propusă în prezenta cerere (pacienți post-ARPI și chimioterapie pe bază de taxani, pentru care abiraterona/enzalutamida/BSC reprezintă terapia adecvată). În absența unor astfel de delimitări oficiale în statele membre, decizia administrativă generală din aceste țări nu poate fi reinterpretată artificial ca dovadă a rambursării unei indicații restrânse.

2. Inconsistența internă a declarațiilor pe proprie răspundere depuse de DAPP

Evaluarea comparativă a datelor depuse retrospectiv de solicitant evidențiază o contradicție metodologică majoră. În cadrul procedurii de evaluare inițială a indicației globale autorizate de EMA, DAPP a depus o declarație pe proprie răspundere utilizând exact aceleași decizii administrative naționale drept dovadă a compensării *populației generale* (rambursare conform RCP).

În cadrul prezentei solicitări, DAPP folosește aceleași documente administrative naționale, dar le reinterpretează retrospectiv ca dovezi specifice de compensare a *indicației restrânse*. Din punct de vedere administrativ, aceeași decizie națională de rambursare nu poate constitui simultan dovada compensării indicației EMA complete și dovada compensării unei indicații restrânse distincte. În absența unei delimitări explicite a populației eligibile prin acte administrative naționale, reinterpretarea retrospectivă a aceleiași decizii depășește obiectul administrativ al rambursării aprobate. Această inconsistență internă a documentelor depuse invalidează demonstrația solicitantului privind îndeplinirea criteriului.

În consecință, pe baza neconformității datelor și a imposibilității delimitării administrative a subpopulației în statele membre UE menționate, criteriul 3.1 din Tabelul nr.7 este evaluat ca fiind neîndeplinit (0 puncte).

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1 Tratament destinat unei populații fără alternative terapeutice, caracterizată printr-un prognostic sever, cu supraviețuire medie sub 24 de luni

SETS constată că solicitarea de validare a criteriului 4.1 este nefondată din punct de vedere metodologic, prin prisma neîndeplinirii condițiilor cumulative obligatorii prevăzute de definiția legală a criteriului.

Deși DAPP prezintă date clinice și de cohortă retrospectivă (studiul VISION și date RWE) care atestă că populația cu mCRPC intens pretratată are o speranță medie de supraviețuire inferioară pragului de 24 de luni, solicitarea eșuează în demonstrarea caracterului de „singură alternativă terapeutică”.

Pentru ca o tehnologie medicală să fie considerată singura alternativă pe Tabelul nr. 7, stadiul evolutiv al bolii trebuie să fie complet lipsit de alte opțiuni terapeutice medicamentoase compensate în Lista aprobată prin HG nr. 720/2008. Cu toate acestea, chiar din documentația depusă de DAPP și din Ghidurile ESMO/protocoalele terapeutice naționale (1.11/1.12) rezultă că pentru acest segment de pacienți (post-ARPI și post-taxani), **există alternative terapeutice active rambursate în România**, reprezentate de:

1. **DCI Cabazitaxelum** (compensat și indicat specific după eșecul Docetaxel, conform studiului CARD) (1.11/1.12).
2. **DCI Olaparibum** (decontat ca monoterapie pentru subpopulația cu mutații BRCA1/2 după progresia pe un ARPI nou) (1.11/1.12).
3. **Terapia hormonală secvențială** secundară (DCI Enzalutamidum / DCI Abirateronum), ale cărei protocoale terapeutice din România permit utilizarea și compensarea în liniile tardive, post-chimioterapie (1.12).
4. **Cel mai bun tratament de susținere (BSC/BSoc)**, definit clinic ca management individualizat.

Restrângerea retrospectivă a populației autorizate într-o subpopulație nu anulează existența acestor alternative compensate în sistemul de asigurări din România (1.11). Prin urmare, nefiind îndeplinit criteriul de exclusivitate terapeutică, criteriul 4.1 este evaluat ca neîndeplinit (0 puncte).

4.2 Tratament care aduce un beneficiu clinic demonstrat prin creșterea supraviețuirii sau prin încetinirea evoluției bolii

Se constată că dovezile clinice derivate din studiul pivot de fază III VISION nu sunt aplicabile metodologic pentru validarea indicației restrânse propuse de DAPP, din următoarele considerente tehnice:

1. **Neconcordanța dintre populația studiului și subpopulația propusă:** studiul VISION a fost conceput și randomizat pentru a demonstra superioritatea Pluvicto + BSC față de BSC singur în populația *generală* aprobată de EMA. Studiul nu a fost dimensionat statistic (powered) și nici nu a avut ca obiectiv evaluarea

independentă și prospectivă a subpopulației restrânse fragmentate retrospectiv de DAPP prin prezenta cerere. Extrapolarea și fragmentarea datelor (post-hoc/subgroup analysis) nu pot substitui lipsa unor dovezi clinice directe.

2. **Limitări metodologice majore asociate designului brațului comparator, inclusiv excluderea unor comparatori activi relevanți pentru practica clinică:** așa cum au semnalat agențiile HTA europene de referință (IQWiG/G-BA și NICE), studiul VISION a **interzis în mod explicit** administrarea de comparatori activi relevanți în brațul de control (precum Cabazitaxel sau Olaparib), limitând comparatorul la un BSC artificial, care nu reflectă flexibilitatea și realitatea practicii clinice curente.
3. **Rata masivă de retragere (withdrawal bias):** în brațul de control al studiului VISION s-a înregistrat o rată de retragere masivă a consimțământului din partea pacienților (peste 56% în prima fază), aspect semnalat de agențiile HTA ca potențial factor generator de cenzurare informativă (informative censoring) și incertitudine asupra estimării efectului terapeutic. Acest fenomen de cenzurare informativă introduce un grad extrem de incertitudine statistică și un risc major de bias în evaluarea beneficiului real de supraviețuire globală (OS) și supraviețuire fără progresie radiologică (rPFS) (raport NICE (3)).

Prin urmare, studiul VISION nu validează în mod robust și unanim științific subpopulația restrânsă, iar datele de eficacitate sunt afectate de incertitudini metodologice majore în raport cu alternativele terapeutice compensate relevante din Listă. Criteriul 4.2 este evaluat ca neîndeplinit (0 puncte).

4.3 Tratament destinat bolilor rare, definite conform criteriilor de prevalență sau severitate

O.M.S. nr. 861/2014 definește DCI destinat unei boli rare astfel:

„DCI cărora li s-a retras de către Agenția Europeană a Medicamentului statutul de medicament orfan sau DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune”.

Orphanet încadrează anumite tipuri de cancer de prostată ca fiind boli rare, codificate ORPHA: 1331 (Disorder) Familial prostate cancer și ORPHA: 498228 (Disorder) Phyllodes tumor of the prostate, care nu fac obiectul prezentei evaluări (10).

SETS consideră că solicitarea DAPP de acordare a punctajului pentru criteriul 4.3 nu este justificată în contextul prezentei cereri de evaluare, din următoarele considerente metodologice și legale:

1. Neîndeplinirea condiției cumulative privind inexistența alternativelor terapeutice satisfăcătoare

Conform definiției prevăzute în O.M.S. nr. 861/2014, încadrarea unei tehnologii medicale în categoria tratamentelor destinate bolilor rare nu se limitează la demonstrarea unui prag de prevalență redusă. Textul normativ instituie o condiție cumulativă suplimentară, respectiv inexistența unei metode satisfăcătoare de diagnostic,

prevenire sau tratament autorizate în Uniunea Europeană, ori demonstrarea unui beneficiu semnificativ comparativ cu alternativele existente.

Pentru populația evaluată — pacienți cu mCRPC PSMA-positiv, tratați anterior cu ARPI și chimioterapie pe bază de taxani — sunt disponibile în prezent opțiuni terapeutice compensate în sistemul de asigurări sociale de sănătate din România, recomandate de ghidurile clinice internaționale, inclusiv:

- DCI Cabazitaxelum;
- DCI Olaparibum pentru pacienții eligibili molecular;
- terapii hormonale secvențiale utilizate în practica clinică.

În consecință, criteriul referitor la inexistența unor alternative terapeutice satisfăcătoare nu poate fi considerat îndeplinit.

2. Limitările dovezilor privind demonstrarea unui beneficiu semnificativ pentru populația restrânsă evaluată

În ceea ce privește condiția alternativă prevăzută de textul legal — existența unui beneficiu semnificativ comparativ cu metodele terapeutice disponibile — SETS reiterează concluziile prezentate la criteriul 4.2.

Datele clinice disponibile provin din studiul pivot VISION, conceput pentru evaluarea indicației terapeutice autorizate în ansamblul său și nu pentru validarea prospectivă a subpopulației restrânse propuse în prezenta solicitare.

Totodată, evaluarea robusteții efectului terapeutic pentru această subpopulație este afectată de limitările metodologice deja menționate, inclusiv:

- excluderea anumitor comparatori activi relevanți din brațul de control;
- rata crescută de întrerupere a tratamentului și de retragere din studiu;
- caracterul explorator/post-hoc al analizelor de subgrup.

În acest context, dovezile disponibile nu permit concluzia existenței unui beneficiu semnificativ demonstrat robust pentru populația restrânsă evaluată, comparativ cu alternativele terapeutice deja disponibile și compensate în România.

3. Considerații privind aplicabilitatea criteriului în contextul prezentei solicitări

SETS precizează că evaluarea anterioară privind DCI LUTETIUM (177Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN a vizat indicația terapeutică autorizată prin procedură centralizată și a condus la includerea condiționată în Listă, în contextul existenței unor incertitudini clinice și financiare gestionate prin mecanismul contractelor cost-volum.

Prezenta solicitare are ca obiect o populație restrânsă derivată din indicația terapeutică deja compensată condiționat și urmărește obținerea unui regim de includere necondiționată.

În acest context, aplicarea criteriului aferent tratamentelor destinate bolilor rare trebuie analizată cu menținerea coerenței metodologice a condițiilor prevăzute de O.M.S. nr. 861/2014, inclusiv a cerinței privind demonstrarea unui beneficiu semnificativ în raport cu alternativele terapeutice existente.

Concluzie

În consecință, având în vedere:

- existența unor alternative terapeutice autorizate și compensate pentru stadiul evolutiv evaluat;
- lipsa unor dovezi clinice robuste care să demonstreze un beneficiu semnificativ pentru populația restrânsă propusă;
- precum și caracterul derivat al subpopulației evaluate din indicația terapeutică deja inclusă condiționat în Listă,

criteriul 4.3 este considerat neîndeplinit (0 puncte).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Având în vedere concluziile formulate pentru fiecare dintre criteriile prevăzute în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv neîndeplinirea condițiilor metodologice și legale necesare acordării punctajului aferent criteriilor evaluate, prezenta solicitare nu întrunește punctajul necesar pentru susținerea unei decizii de includere necondiționată în Listă.

În consecință:

- Criteriul 1: 0 puncte;
- Criteriul 2: 0 puncte;
- Criteriul 3: 0 puncte;
- Criteriul 4: 0 puncte.

Punctaj total obținut: 0 puncte.

6. CONCLUZII

Ca urmare a evaluării documentației depuse de Novartis pentru medicamentul Pluvicto (DCI LUTETIUM (177Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN), în vederea includerii necondiționate în Listă pentru subpopulația propusă de companie, SETS formulează următoarele concluzii:

• **Lipsa aplicabilității metodologice a evaluărilor HTA internaționale pentru subpopulația propusă:** Solicitarea DAPP vizează o subpopulație restrânsă derivată din indicația terapeutică autorizată de EMA, pentru care există deja un mecanism de compensare condiționată prin contract cost-volum. Rapoartele de evaluare internaționale invocate au fost elaborate pentru indicația terapeutică autorizată în ansamblul său și nu pentru validarea distinctă a

subpopulației evaluate conform criteriilor Tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

- **Lipsa unor dovezi administrative specifice pentru subpopulația restrânsă evaluată:** DAPP nu a demonstrat existența unor decizii administrative distincte de rambursare, emise specific pentru subpopulația propusă, în statele membre UE invocate în documentația depusă. În majoritatea cazurilor, rambursarea Pluvicto se realizează în conformitate cu indicația terapeutică autorizată prin RCP, fără delimitarea administrativă a segmentului populațional evaluat în prezenta solicitare.
- **Existența unor alternative terapeutice compensate pentru stadiul evolutiv evaluat:** Criteriile referitoare la existența unei singure alternative terapeutice sau la inexistența unor metode satisfăcătoare de tratament nu pot fi considerate îndeplinite, având în vedere că, în România, pacienții cu mCRPC tratați anterior cu ARPI și chimioterapie pe bază de taxani beneficiază de acces compensat la opțiuni terapeutice active, inclusiv DCI Cabazitaxelum, DCI Olaparibum pentru pacienții eligibili și terapii hormonale utilizate în practica clinică.
- **Limitările privind transferabilitatea și robustețea dovezilor clinice pentru populația evaluată:** Studiul pivot VISION a fost conceput pentru evaluarea indicației terapeutice autorizate în ansamblul său și nu pentru validarea prospectivă a subpopulației restrânse propuse în prezenta solicitare. Totodată, limitările metodologice majore asociate designului brațului comparator, inclusiv excluderea unor comparatori activi relevanți pentru practica clinică, precum și rata crescută de abandon în brațul de control, generează incertitudini privind demonstrarea robustă a unui beneficiu clinic suplimentar comparativ cu alternativele terapeutice compensate existente în Listă.

În conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI LUTETIUM (¹⁷⁷Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, DC Pluvicto 1 000 MBq/ml soluție injectabilă/perfuzabilă, în indicația: „Pluvicto în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (ADT), cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (AR), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA) pozitiv, tratați anterior cu inhibarea căii AR și chimioterapie pe bază de taxani, specific pentru segmentul de pacienți pentru care abiraterona în asociere cu prednison sau prednisolon, enzalutamida sau cea mai bună îngrijire de susținere (BSC/BSoC) reprezintă terapia adecvată”, nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Tehnologia medicală își menține statutul actual de includere condiționată prin mecanism cost-volum pentru indicația aprobată EMA, în scopul asigurării continuității accesului la tratament și al gestionării incertitudinilor clinice și financiare asociate utilizării acesteia.

Analiza din prezentul raport de evaluare a fost realizată pe baza datelor disponibile la data finalizării acestuia.

Referințe bibliografice:

1. RCP : Pluvicto, INN-lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan
2. AVIS HAS: PLUVICTO 1000 MBq/mL,
3. NICE GUIDANCE: Lutetium-177 vipivotide tetraxetan for treating PSMA-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer after 2 or more treatments
4. SMC ADVICE: lutetium-177-lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-final-updated-310823-for-website.pdf
5. Raport IQWiG: A23-01 - 177Lu Lutetiumvipivotiditetraxetan - Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V - Version 1.0
6. A23-46 - 177Lu Lutetiumvipivotiditetraxetan - Addendum zum Projekt A23-01 - Version 1.0
7. Decizie G-BA: 08.02.2024: Beschluss
8. ESMO 2026: Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆
9. EPAR PLUVICTO: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Orphanet : Diseases

Raport finalizat în data de: 20.05.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei