



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Orgovyx (relugoliks)
we wskazaniu:
do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną
postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 17/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
Wykaz skrótów	4
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1 Przedmiot analizy	6
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
1.3 Ocena populacji docelowej	7
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	7
1.5 Ocena siły interwencji.....	7
1.6 Ocena ekonomiczna.....	8
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	8
2 PRZEDMIOT ANALIZY	9
2.1 Informacje podstawowe	9
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1. Przeciwwskazania.....	10
2.2.2. Diagnostyka	10
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	20
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	20
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	21
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	21
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	22
3.6 Horizon scanning.....	23
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	26
4.1 Szacowanie wielkości populacji	26
4.1.1. Opis metodyki	26
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	26
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	27
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	28
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
5.2 Opis badań	28
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	33
5.4 Ocena jakości badań.....	37

5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	37
5.4.2.	Opis komparatora.....	37
5.4.3.	Opis punktów końcowych.....	37
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	38
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	38
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	38
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	38
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	39
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	39
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	43
6.3	Podsumowanie siły interwencji	46
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	48
7.1	Dane wejściowe do modelu	48
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	48
7.2.1.	Założenia	48
7.2.2.	Dane wejściowe	48
7.2.3.	Wyniki	49
7.3	Model farmakoekonomiczny	49
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	49
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
8	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	52
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego	52
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	52
8.3	Niepewność dodatkowych danych	52
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	52
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	52
8.6	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	52
9	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DECELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	53
9.1	Populacja docelowa	53
9.2	Wskaźniki oceny efektywności.....	53
9.3	Oczekiwane korzyści zdrowotne	53
10	PIŚMIENNICTWO	54
11	ZAŁĄCZNIKI	56
11.1	EPAR Orgovyx - wybrane fragmenty	56
11.2	Strategia wyszukiwania	58
11.3	Diagram selekcji publikacji	59
11.4	Strategia wyszukiwania analiz HTA	59
11.5	Diagram selekcji publikacji dotyczących analiz HTA	60

Wykaz skrótów

ADT	Terapia deprywacji androgenów (ang. <i>androgen deprivation therapy</i>)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
ALP	Fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BUN	Azot mocznika
CHAARTED	(ang. <i>Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu Leczniczego (ang. <i>summary of product characteristics</i>)
CTIBL	Utrata masy kostnej wywołana leczeniem raka (ang. <i>Cancer Treatment-Induced Bone Loss</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EAU	(ang. <i>European Association of Urology</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogram
EMA	(ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	(ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESMO-MCBS	(ang. <i>European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>)
EURD	(ang. <i>The European Union reference dates</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	(ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy
G-BA	(de. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>)
GBD	Globalne Obciążenie Chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropiny (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
GS	Skala Gleasona
HbA1c	Hemoglobina A1c
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IHME	(ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LH	Hormon luteinizujący
LHRH	Hormon uwalniający ludzki hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
mCSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację (ang. <i>metastatic castration-sensitive prostate cancer</i>)

mHNPC	Przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. <i>metastatic hormon-naive prostate cancer</i>):
mITT	(ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NHS	(ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antygen</i>)
PSURs	(ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RGK	Rak gruczołu krokowego
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RT	Radioterapia
TRUS	Ultrasonografia transrektalna
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Orgovyx (tabletki powlekane, 120 mg), którego substancją czynną jest relugoliks (kod ATC: L02BX04), przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Orgovyx nie posiada statusu leku sierocęgo. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 29.04.2022 r. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt leczniczy podaje się doustnie. Leczenie produktem leczniczym Orgovyx należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol (E421), karboksymetyloskrobia sodowa (E468), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E572), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), wosk carnauba (E903).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10: C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

ICD-11: 2C82 – nowotwory złośliwe prostaty

Rak prostaty jest drugim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn na całym świecie, z ponad 1,2 mln przypadków i 358 000 zgonów rocznie. Również w Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn.

Nowotwór ten rzadko ujawnia się przed 50. rokiem życia. Szacuje się, że pomiędzy 60. a 70. rokiem życia choroba ta dotyka około połowy mężczyzn. W większości przypadków nowotwór ten nigdy nie ujawnia się jako postać dająca objawy, może jednak w wielu wypadkach zostać wykryty poprzez oznaczanie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) i biopsję gruczołu.

Wskaźniki przeżycia w chorobie zlokalizowanej są bardzo wysokie, ale wskaźniki te drastycznie spadają w przypadku choroby zaawansowanej i przerzutowej, wówczas wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi od 26% do 30%. Pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty mają wysokie ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań, które zwiększają się wraz z upływem czasu, w tym zdarzeń związanych z układem kostnym, takich jak ucisk rdzenia kręgowego, zapadanie się kręków i złamania patologiczne.

Obciążenie chorobowe w związku z nowotworem gruczołu krokowego w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs): 274,7 (171,7 – 351,2) na 100 tys.,
- lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs): 293,2 (184,3 - 370,1) na 100 tys.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne kliniczne zależą głównie od stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Relugoliks nie jest rekomendowany przez żadne wytyczne w ocenianym wskazaniu. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie terapii deprywacji androgenów jako leczenie zaawansowanego raka prostaty.

Degarelik, czyli bezpośredni komparator relugoliku, jest rekomendowany przez wytyczne NCCN w leczeniu zaawansowanego raka stercza, w celu podtrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu.

Relugoliks jest rekomendowany przez NCCN w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub regionalnego raka stercza (tylko wytyczne NCCN ukazały się po zarejestrowaniu ocenianego leku, 3 pozostałe dokumenty ukazały się przed jego rejestracją).

Wytyczne EAU rekomendują zastosowanie orchidektomii lub antagonistów LHRH, u pacjentów z zagrażającym uciskiem rdzenia kręgowego lub innymi potencjalnymi powikłaniami nowotworowymi. Nie ma dowodów wysokiego poziomu na korzyść konkretnego typu ADT w odniesieniu do wyników onkologicznych, ani w przypadku orchidektomii, ani w przypadku agonisty lub antagonisty LHRH.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Orgovyx nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Substancja czynna relugoliks była oceniana w innym wskazaniu (leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym), w skojarzeniu z estradiolem oraz octanem noretysteronu.

W ramach oceny Agencji oceniano jedną substancję czynną (enzalutamid), we wskazaniu do leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Ocena tej substancji dotyczyła pacjentów w każdym stadium zaawansowania choroby, czyli w szerszym wskazaniu, niż wskazanie dla badanego produktu leczniczego relugoliks.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce dostępne są w refundacji aptecznej leki stosowane w terapii depriwacji androgenów – degareliks, goserelina, leuprorelina oraz tryptorelina. Degareliks, podobnie jak relugoliks jest antagonistą GnRH.

W Polsce nie jest prowadzony żaden program lekowy, dla osób ze zdiagnozowanym hormonowrażliwym zaawansowanym rakiem stercza.

W ramach chemioterapii, w Polsce refundowanych jest kilka leków, w tym karboplatyna, cisplatyna i docetaksel. Refundowane są również nielekowe opcje leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takie jak orchidektomia oraz radioterapia.

1.3 Ocena populacji docelowej

Na podstawie danych opublikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów, Globocan oraz szwedzki rejestr dotyczący nowotworu raka prostaty w latach 1998-2018, oszacowano, że liczba pacjentów w ciągu roku, kwalifikujących się do przyjęcia leku Orgovyx, będzie wynosić 3 875 (3 500 – 4 250).

Odsetek występowania zaawansowanego raka prostaty w rzeczywistości może być inny dla Polski. Ze względu na brak odpowiednich danych, przyjęto wartość pochodzącą z rejestru szwedzkiego. Oszacowaną wartość należy uznać za wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne MVT-601-3201 (HERO) oraz wyodrębniono dodatkowo trzy wspierające badania rejestracyjne – badanie C27003, C27002 oraz TB-AK160108. Główne badanie rejestracyjne produktu leczniczego Orgovyx to otwarte, dwuramienne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy.

Jakość głównego badania rejestracyjnego HERO oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane;
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta;
- Populacja jest wysoko wyselekcjonowana pod względem chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego w warunkach rzeczywistych.

1.5 Ocena siły interwencji

Czas obserwacji wynosił: 48 tygodni + 30 dni obserwacji (60 i 90 dni w podgrupie pacjentów).

W dniu 337 wskaźnik przeżycia OS wynosił, w grupie pacjentów, którzy otrzymali relugoliks w stosunku do pacjentów, którzy przyjmowali leuprorelinę, odpowiednio 0,9885 (0,9761 – 0,9945) i 0,9740 (0,9486 – 0,9869).

Wskaźnik trwałej kastracji, który był pierwszorzędowym punktem końcowym, był wyższy w grupie pacjentów, którzy przyjmowali badany lek, niż w grupie pacjentów, którzy otrzymywali komparator, odpowiednio 96,7% (95% CI: 94,9% - 97,9%) oraz 88,8% (95% CI: 84,6% - 91,8%).

Odsetek pacjentów z >50% odpowiedzią PSA w dniu 15. i potwierdzoną w dniu 29. był wyższy w grupie relugoliku w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 79,4% (95% CI: 76,03, 82,53) vs. 19,8% (95% CI: 15,50, 24,70).

Wskaźnik głębokiej kastracji (< 20 ng/dL) w 15. dniu był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 78,38% (95% CI: 75,06, 81,53) vs. 0,98% (95% CI: 0,32, 3,00).

W grupie pacjentów, którzy przyjmowali relugolixs poziom FSH, był niższy niż w grupie przyjmującej leuprolid. W trakcie 90-dniowej obserwacji 43,8% (60/137) pacjentów w grupie relugolixu w porównaniu z 4,3% (2/47 pacjentów) w grupie leuprolidu zaobserwowano powrót testosteronu do stężenia >280 ng/dl.

Wśród pacjentów przyjmujących relugolixs, 92,9% osób doświadczyło zdarzeń niepożądanych. U 18,0% zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego. Jedno zdarzenie niepożądane ze skutkiem śmiertelnym zostało uznane jako prawdopodobnie związane z przyjmowaniem leku Orgovyx. Dla porównania w ramieniu leuproreliny, u 93,5% pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane, w tym u 20,5% uczestników zdarzenia odnotowano zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, Analitycy odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Oszacowano roczny koszt leczenia dla analizowanego leku oraz komparatora refundowanego w Polsce:

- [redacted] dla Orgovyx,
- [redacted] dla leuproreliny.

[redacted] pomiędzy ocenianą technologią a komparatorem wynosi [redacted].

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono informację, o trwających procesach refundacyjnych w Niemczech i Wielkiej Brytanii.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Orgovyx posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Zidentyfikowane niepewności dotyczą głównie badania rejestracyjnego, w tym: prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów. Ponadto zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta.

Ze względu na przyjęte założenia, oszacowanie populacji jest ograniczone błędem i stanowi wartość orientacyjną.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane. Opakowanie: 30 tabletek powlekanych i środek osuszający w butelce.
Substancja czynna	Relugoliks
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Orgovyx jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Kod ICD-10: C61 – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego
Kryteria diagnostyczne	Mężczyźni \geq 18 r.ż. z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Leczenie produktem leczniczym Orgovyx należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia. Ponieważ relugoliks nie wywołuje wzrostu stężeń testosteronu, nie jest konieczne dodawanie leku przeciwandrogenowego w celu ochrony przed wyrzutem na początku leczenia.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który kompetycyjnie wiąże się z receptorami GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej, zapobiegając wiązaniu hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) przez natywne GnRH i sygnalizowaniu ich wydzielania przez te receptory. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia produkcji testosteronu w jądrach. U ludzi stężenia FSH i LH gwałtownie spadają po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Orgovyx, a stężenia testosteronu ulegają supresji do poziomów niższych niż fizjologiczne. Leczenie nie jest powiązane z początkowymi wzrostami stężeń FSH i LH i następnie testosteronu („potencjalne zaostrenie objawów”), obserwowanymi po rozpoczęciu leczenia analogiem GnRH. Po odstawieniu leczenia stężenia hormonów przysadkowych i gonadalnych wracają do poziomów fizjologicznych.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i powiązane leki, kod ATC: L02BX04.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Orgovyx jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	29.04.2022; EU/1/22/1642/001
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6 ^a planta, 08039 Barcelona, Hiszpania

Źródło: EMA, ChPL, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 10.10.2022].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol (E421), karboksymetyloskrobia sodowa (E468), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E572), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), wosk carnauba (E903).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia powinna obejmować histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie raka gruczołu krokowego oraz wykluczenie za pomocą testów diagnostycznych nadwrażliwości na substancję czynną.

Komentarz analityków:

Na podstawie EPAR Orgovyx oraz protokołu badania rejestracyjnego w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *zbadanie wyjściowego stężenia PSA (ang. prostate specific antygen) w surowicy;*
- *morfologia krwi z rozmazem.*

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, monitorowanie podczas leczenia powinno obejmować:

- kontrolę odpowiedzi pacjenta na leczenie za pomocą badań krwi, w tym oznaczenie w niej stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*);
- wykonanie elektrokardiogramu (EKG);
- kontrolę podmiotowych i przedmiotowych objawów wskazujących na rozwój choroby układu sercowo-naczyniowego i postępować zgodnie z aktualną praktyką kliniczną;
- oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, ALAT, ALP);
- oznaczenie czynności nerek (BUN, kreatynina w surowicy);
- parametry kliniczne (sód);
- wykonanie densytometrii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego – kod ICD-10: C61; kod ICD-11: 2C82; kod ORPHA: 1331.

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego klasyfikowana jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Rak gruczołu krokowego (C61-C61.9, Z12.5, Z80.42, Z85.46). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 32,5/100 tys. (20,6 – 41,9) nowych przypadków, chorobowość związana z: Rak gruczołu krokowego (C61-C61.9, Z12.5, Z80.42, Z85.46) wynosiła odpowiednio 213,3 na 100 tys. u obu płci (137,2 – 279,8).

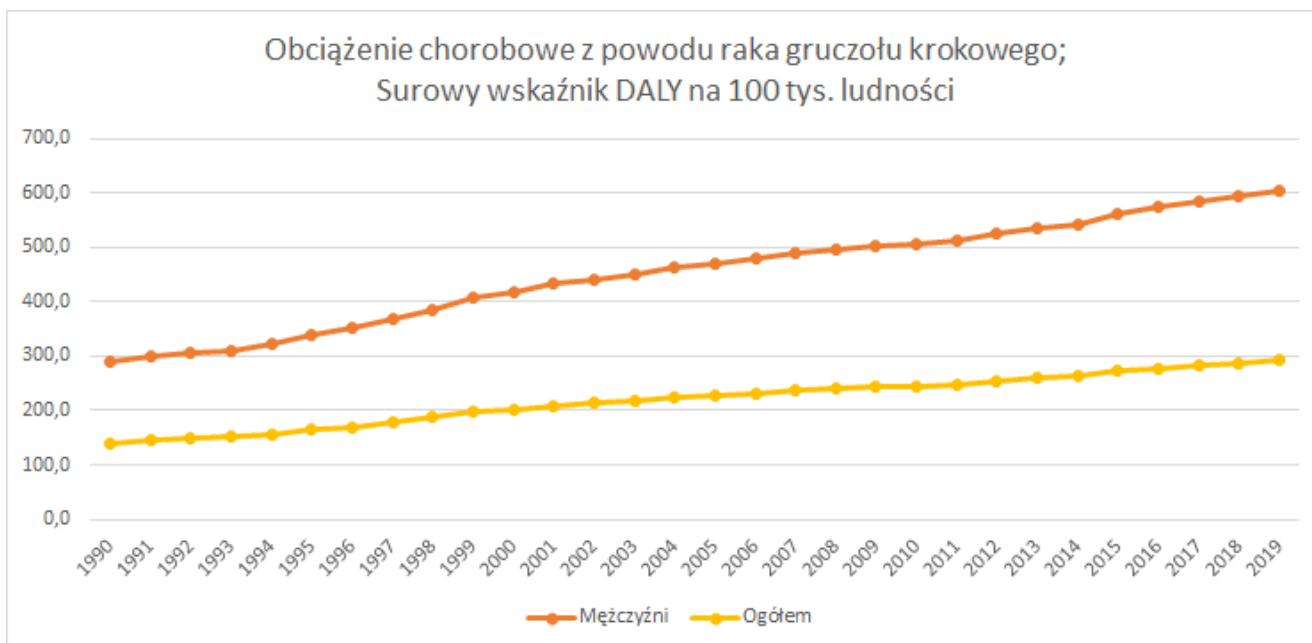
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 293,2 (184,3 - 370,1);
 - Kobiety: 0;
 - Mężczyźni: 293,2 (184,3 - 370,1);

W tym:

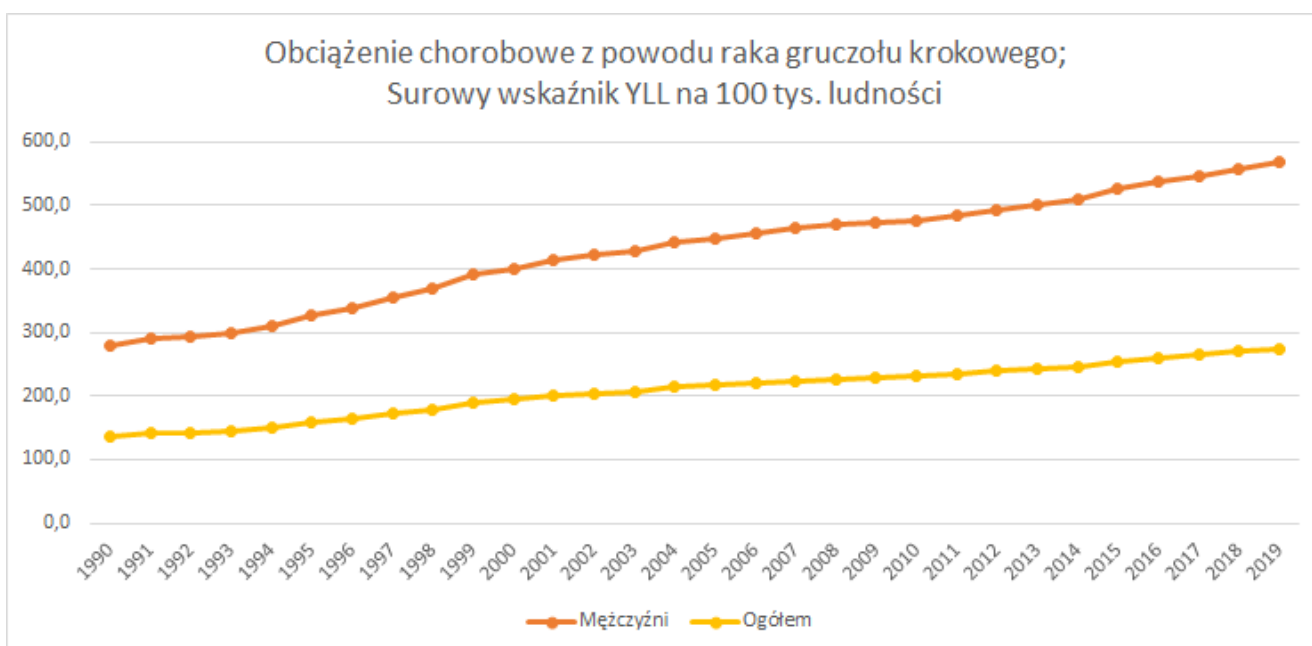
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 274,7 (171,7 – 351,2);
 - Kobiety: 0;
 - Mężczyźni: 567,3 (725,3 – 355,0).

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019.



Rysunek 1. Surowy wskaźnik DALY na 100 tys. ludności

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022].



Rysunek 2. Surowy wskaźnik YLL na 100 tys. ludności

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 22.12.2022].

Tabela 2. Wagi niesprawności

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Rak gruczołu krokowego	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193-0,399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307-0,6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377-0,687)

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
	Faza terminalna, nieleczone (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0,389-0,727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi.	0,57 (0,391-0,727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi.	0,591 (0,414-0,743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łącznie wagi.	0,631 (0,456-0,782)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 22.12.2022].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego ICD-10: C61-C61.9, Z12.5, Z80.42, Z85.46

	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
YLL	0,0	105 575,3	105 575,3
DALY	0,0	112 704,8	112 704,8

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 22.12.2022].

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak gruczołu krokowego, rak stercza, rak prostaty, RGK (ICD-10: C61 – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego): nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego¹.

Epidemiologia^{2,3}

Rak prostaty jest drugim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn na całym świecie, z ponad 1,2 mln przypadków i 358 000 zgonów rocznie. Chociaż rak prostaty pozostaje w dużej mierze chorobą rozpoznawaną u mężczyzn powyżej 65 roku życia, badania przesiewowe zwiększyły odsetek rozpoznań wśród mężczyzn w wieku 40 i 50 lat.

W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn.

Czynniki genetyczne i nabyte (wiek, pochodzenie etniczne, ewentualnie dieta, narażenie na androgeny) są najważniejszymi znanymi czynnikami ryzyka raka prostaty. Nowotwór ten rzadko ujawnia się przed 50. rokiem życia. Szacuje się, że pomiędzy 60. a 70. rokiem życia choroba ta dotyka około połowy mężczyzn. W większości przypadków nowotwór ten nigdy nie ujawnia się jako postać dająca objawy, może jednak w wielu wypadkach zostać wykryty poprzez oznaczanie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) i biopsję gruczołu (pobranie igłą wycinka).

Rozpoznanie^{4,5}

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. U niektórych chorych występują dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty.

¹ P. Gajewski (red.), *Interna Szczeklika*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2339–2241.

² EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 11.10.2022].

³ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych; Rak gruczołu krokowego; 2013 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowoplciovogo_20130301.pdf [data dostępu 11.10.2022].

⁴ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych; Rak gruczołu krokowego; 2013 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowoplciovogo_20130301.pdf [data dostępu 11.10.2022].

⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/rak-gruczołu-krokowego/#> [data dostępu 11.10.2022].

Pierwszym badaniem, najczęściej wykonywanym u pacjentów z podejrzeniem raka prostaty jest badanie palcem przez odbytnicę. Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania RGK ma określenie stężenia PSA w surowicy, ponieważ komórki nowotworowe stercza uwalniają większe ilości PSA do krwiobiegu, niż prawidłowe komórki prostaty. Wartości PSA powyżej górnej granicy lub nieprawidłowy wynik badania per rectum są wskazaniem do poszerzenia diagnostyki.

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie badania histologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytniczej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania^{6,7,8}

Choroba w wielu przypadkach rozwija się stopniowo i ma charakter przewlekły, a część przypadków jest nieistotna klinicznie⁹. Potwierdzają to dane uzyskane z badań autopsyjnych, które wskazują, że wśród mężczyzn zmarłych z przyczyn innych niż RGK, nowotwór ten jest stwierdzany w ponad 20% przypadków, a odsetek ten wzrasta wraz z wiekiem. Przeglądy wyników 19 badań autopsyjnych ponad 6 000 mężczyzn zmarłych z przyczyn innych niż RGK, wskazują, że wśród mężczyzn rasy białej w grupie wiekowej 40–59 lat nowotwór stwierdza się w 22-23%. W starszych grupach wiekowych odsetek osiąga: 29% w grupie 60–69, 36% w grupie 70-79 oraz 47% u mężczyzn powyżej 80 r.ż.¹⁰ Dane z ponad 29 tys. autopsji wskazują, że częstość występowania RGK we wszystkich grupach wiekowych mężczyzn wynosiła 21%, natomiast u mężczyzn powyżej 90 r.ż. był wykrywany w ponad połowie autopsji.¹¹

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają żadnych objawów choroby lub odczuwają dolegliwości podobne do objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, czyli częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu.

Podczas badania palcem przez odbytnicę, można wykryć guz umiejscowiony w tylnej lub bocznej części stercza. Około 25-30% guzów jest niewykrywalne w badaniu palpacyjnym. W trakcie badania przez odbytnicę, można wyczuć niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki.

W początkowym stadium choroby, nowotwór jest ograniczony do narządu. W fazie choroby inwazyjnej nacieka na sąsiednie tkanki i narządy. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Odległe przerzuty zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Najczęstszym nowotworem złośliwym stercza jest rak gruczołowy, zwykle wywodzący się z nabłonka obwodowej części gruczołu. Inne, rzadsze nowotwory to rak z nabłonka przejściowego, guzy neuroendokrynne (z komórek wydzielających hormony i neuroprzekaźniki) oraz mięsaki i chłoniaki.

W chwili rozpoznania 78% chorych ma zlokalizowany nowotwór lokalnie, zajęcie sąsiednich węzłów chłonnych występuje u 12%, a 6% ma rozległe przerzuty.

Złośliwość mikroskopową raka gruczołowego określa się w skali Gleasona. Opiera się ona na ocenie złośliwości poszczególnych obszarów guza w skali od 1 (najmniej złośliwy) do 5 (najbardziej złośliwy). Wynik w skali Gleasona (GS) jest sumą dwóch najczęściej występujących, określonych w ten sposób stopni złośliwości. Wynik ≤5 oznacza nowotwór dobrze zróżnicowany (łagodniejszy), 6-7 to nowotwór średnio zróżnicowany, a 8-10 oznacza guzy o najwyższym stopniu złośliwości.

Do najczęściej występujących powikłań należą: zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu, nietrzymanie moczu, zespół ucisku rdzenia kręgowego, cytopenia, miejscowe naciekanie zmian przerzutowych poza obręb kości i zaburzenia krzepnięcia.

Rokowanie¹²

⁶ P.Gajewski (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 2339–2241.

⁷ Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/#> [data dostępu 11.10.2022].

⁸ EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 11.10.2022].

⁹ M.T. Rosenberg et al., *Biology and natural history of prostate cancer and the role of chemoprevention*, Int J Clin Pract, December 2010,64, 13, 1746–1753 [dostęp 23.01.2023].

¹⁰ J.L. Jahn, E.L. Giovannucci, M.J. Stampfer, *The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era*. International journal of cancer, 2015, 137(12), 2795–2802. <https://doi.org/10.1002/ijc.29408> [dostęp 23.01.2023].

¹¹ C. Jacklin, et al., "More men die with prostate cancer than because of it" - an old adage that still holds true in the 21st century, Cancer Treat Res Commun., 2021;26:100225 [dostęp 23.01.2023].

¹² EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 11.10.2022].

Wskaźniki przeżycia w chorobie zlokalizowanej są bardzo wysokie, ale spadają w przypadku choroby zaawansowanej i przerzutowej, wówczas wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi od 26% do 30%. Pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty mają wysokie ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań, które zwiększają się wraz z upływem czasu, w tym zdarzeń związanych z układem kostnym, takich jak ucisk rdzenia kręgowego, zapadanie się kręgow i złamania patologiczne.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej leku Orgovyx oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChpL Orgovyx	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego MVT-601-3201
<p><u>Wskazanie:</u> Produkt leczniczy Orgovyx jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.</p> <p><u>Przeciwwskazania:</u> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mannitol (E421); • karboksymetyloskrobia sodowa (E468); • hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E572); • hypromeloza (E464); • tytanu dwutlenek (E171); • żelaza tlenek czerwony (E172); • wosk carnauba (E903). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci byli kwalifikowani do włączenia do badania, jeśli pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • był mężczyzną w wieku ≥ 18 lat z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem gruczolaka prostaty; • w opinii badacza, był kandydatem do co najmniej 1 roku ADT w leczeniu androgenowrażliwego zaawansowanego raka gruczołu krokowego z jedną z następujących prezentacji klinicznych stanu chorobowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ dowód biochemicznego (PSA) lub klinicznego nawrotu choroby po miejscowej pierwotnej interwencji z zamiarem wyleczenia, takiej jak zabieg chirurgiczny, radioterapia, krioterapia lub ultradźwięki o wysokiej częstotliwości, i nie jest kandydatem do leczenia ratującego przez zabieg chirurgiczny; ○ nowo rozpoznana choroba przerzutowa wrażliwa na androgeny; ○ zaawansowana choroba, której wyleczenie jest mało prawdopodobne w wyniku miejscowej pierwotnej interwencji chirurgicznej lub radioterapii z zamiarem wyleczenia; • miał stężenie PSA w surowicy podczas wizyty przesiewowej $> 2,0$ ng/ml lub w stosownych przypadkach, po prostatektomii radykalnej $> 0,2$ ng/ml lub po radioterapii, krioterapii lub ultradźwiękach wysokiej częstotliwości $> 2,0$ ng/ml powyżej nadiru po interwencji; • stan sprawności fizycznej według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosi 0 lub 1. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W opinii badacza pacjent prawdopodobnie wymagał chemioterapii lub leczenia chirurgicznego w celu objawowego opanowania choroby w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia ADT; • Pacjent otrzymywał wcześniej analog GnRH lub inną formę ADT (estrogenową lub antyandrogenową) przez > 18 miesięcy całkowitego czasu trwania. Jeśli ADT była stosowana przez okres ≤ 18 miesięcy, to leczenie musi być zakończone co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; • Pacjent otrzymał wcześniej systemowe leczenie cytotoksyczne raka gruczołu krokowego (np. schemat oparty na taksanach); • Pacjent ma przerzuty do mózgu według wcześniejszej oceny klinicznej; • Pacjent przeszedł kastrację chirurgiczną; • Pacjent ma nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej sugerujące niestabilną kliniczną chorobę podstawową; • Hemoglobina A1c (HbA1c) $> 10\%$ u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano cukrzycę. HbA1c $> 8\%$ u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano cukrzycy; • Pacjent miał żółtaczkę lub znaną aktualną aktywną chorobę wątroby; • Pacjent miał w ciągu 6 miesięcy przed dniem 1 badania podstawowego, którykolwiek z następujących przypadków: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zawał mięśnia sercowego; ○ Niestabilna dławica piersiowa; ○ Niestabilna objawowa choroba niedokrwienna serca; ○ Niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association;

Kryteria wg ChpL Orgovyx	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego MVT-601-3201
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub objawowe zdarzenia naczyniowo-mózgowe); ○ Jakkolwiek inny istotny stan kardiologiczny (np. wysięk osierdziowy, kardiomiopatia restrykcyjna, ciężkie nieleczone zwężenie zastawki lub ciężka wrodzona choroba serca); • Pacjent miał jakiekolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG (szczegóły patrz: Clinical AR); • Pacjent ma niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo odpowiedniej terapii medycznej, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia; • Pacjent otrzymywał wcześniej leczenie relugol ksem w badaniu klinicznym; • Pacjent przeszedł choroby lub zabiegi dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, które mogłyby zaburzać wchłanianie doustne lub tolerancję relugoliku.

Źródło: opracowanie własne na podstawie:

EMA, ChPL, Orgovyx, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu 10.10.2022],

EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTU (<https://pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>);
- European Association of Urology, EAU (<https://uroweb.org/guidelines>);
- National Health Service, NHS (<https://www.guidelines.co.uk/searchresults?qkeyword=prostate+cancer>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.10.2022 oraz 14.10.2022, aktualizację przeprowadzono 30.12.2022. Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących wytycznych klinicznych. Odstąpiono od opisu następujących wytycznych: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 r. oraz National Health Service z 2002 r. (wytyczne starsze niż 5 lat). Nie uwzględniono w opisie również wytycznych ASCO, które odnoszą się jedynie do miejscowo-zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Najważniejsze informacje zawarte w pozostałych odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTU, 2018, https://pturol.org.pl/image/files/Nowotwo%CC%81r%20gruczo%C5%82%20krokowy.pdf [data dostępu 13.10.2022]</p>	<p>Wytyczne zostały udostępnione przed rejestracją leku. Leczenie chorych na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego zależy głównie od oszacowanego ryzyka.</p> <p>Chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami w węzłach chłonnych (N+):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonoterapia ordynowana przez lekarza urologa (w wybranych przypadkach wraz z leczeniem radioterapeutycznym). <p>Chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami w węzłach chłonnych (M+):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonoterapia ordynowana przez lekarza urologa (w wybranych przypadkach wraz z leczeniem radioterapeutycznym). <p>Chorych w trakcie terapii hormonalnej należy poddać badaniom kontrolnym co 3-6 miesięcy zależnie od stadium zaawansowania, towarzyszących objawów, czynników prognostycznych oraz zastosowanego leczenia. Wizyta kontrolna u lekarza urologa obejmuje: zebranie wywiadu, badanie fizykalne (badanie per rectum), monitorowanie stężenia PSA i testosteronu. Konieczność wykonywania dodatkowych badań w trakcie hormonoterapii uzależniona jest przede wszystkim od stadium zaawansowania choroby i pozostaje w kompetencjach prowadzącego lekarza urologa.</p> <p><i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i></p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO, 2020, https://www.annalsoncology.org/acton/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939898-7 [data dostępu 14.10.2022]</p>	<p>Wytyczne zostały opublikowane po rejestracji leku.</p> <p>Nie ma konsensusu co do optymalnego postępowania w przypadku choroby miejscowej. Pacjenci powinni być poinformowani o korzyściach i szkodach wynikających z różnych opcji.</p> <p>Leczenie przerzutowego raka gruczołu krokowego (mHNPC, ang. <i>metastatic hormon-naive prostate cancer</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> Niskiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ADT + (docetaksel lub abirateron lub enzalutamid lub apalutamid) + RT gruczołu krokowego; Wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ADT + (docetaksel lub abirateron lub enzalutamid lub apalutamid). <p>Dodanie abirateronu, apalutamidu, enzalutamidu lub docetakselu do ADT poprawia OS w mHNPC. Większość z omawianych poniżej badań obejmowała mężczyzn z chorobą przerzutową de novo, dlatego należy zachować ostrożność przy ekstrapolacji wyników na mężczyzn, u których doszło do nawrotu choroby z przerzutami po wcześniejszym leczeniu miejscowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> ADT jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu mHNPC w połączeniu z abirateronem/prednizonem [ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> (ESMO-MCBS) v1.1 score: 4] lub apalutamidem [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] lub docetakselem [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] lub enzalutamidem [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] [I, A]. RT na guz pierwotny w połączeniu z leczeniem systemowym jest zalecana u chorych z niskoobjętym mHNPC [I, A]. Sama ADT jest zalecana jako leczenie systemowe pierwszej linii mHNPC u mężczyzn, którzy nie nadają się do leczenia apalutamidem abirateronem, enzalutamidem i docetakselem [III, A]. U mężczyzn rozpoczynających ADT zaleca się postępowanie zapobiegające CTIBL. <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B- silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C- brak wystarczających dowodów na skuteczność lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalnie;</i></p> <p><i>D- umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane;</i></p> <p><i>E- silne dowody na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki, nigdy nie zalecane.</i></p>
<p>European Association of Urology, EAU, 2022, https://d56bochlunqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022-2022-04-25-063938_yfos.pdf [data dostępu 19.10.2022]</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka gruczołu krokowego</p> <p>Wszystkie dostępne dane prospektywne opierają się na definicji choroby M1 na podstawie tomografii komputerowej i badania kości. Nie oceniono jeszcze wpływu nowszych, bardziej czułych badań obrazowych na leczenie i wyniki.</p> <p>Nie ma dowodów wysokiego poziomu na korzyść konkretnego typu ADT w odniesieniu do wyników onkologicznych, ani w przypadku orchidektomii, ani w przypadku agonisty lub antagonisty LHRH. Poziom testosteronu obniża się znacznie szybciej w przypadku orchidektomii i antagonisty LHRH, dlatego pacjenci z zagrażającym uciskiem rdzenia kręgowego lub innymi potencjalnymi powikłaniami nowotworowymi powinni być leczeni obustronną orchidektomią lub antagonistami LHRH jako preferowanymi opcjami.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące pierwszej linii leczenia w chorobie przerzutowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Natychmiastowe leczenie systemowe z zastosowaniem terapii androgenowej (ADT) w celu łagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia potencjalnie poważnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego, złamania patologiczne, niedrożność moczowodów) pacjentom z objawami M1; Leczenie za pomocą antagonistów hormonu uwalniającego luteinę (LHRH) lub orchidektomii przed rozpoczęciem ADT, zwłaszcza pacjentom z zagrażającymi powikłaniami klinicznymi, takimi jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność ujścia pęcherza moczowego; Wczesne leczenie systemowe u pacjentów z M1 bezobjawowym z powodu guza; Zaproponować krótkotrwałe podawanie antagonisty receptora androgenowego (AR) starszej generacji pacjentom z M1 rozpoczynającym LHR Nie należy proponować monoterapii antagonistą AR pacjentom z chorobą M1.H agonistą w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zjawiska "flare-up"; (<i>siła zaleceń: słaba</i>) Nie należy proponować monoterapii antagonistą AR pacjentom z chorobą M1; Omówienie terapii skojarzonej obejmującej ADT plus leczenie systemowe ze wszystkimi pacjentami z chorobą M1; Nie należy proponować monoterapii ADT pacjentom, u których pierwszą prezentacją jest choroba M1, jeśli nie mają oni przeciwwskazań do terapii skojarzonej i mają wystarczającą długość życia, aby odnieść korzyść z terapii skojarzonej (> 1 roku) oraz są skłonni zaakceptować zwiększone ryzyko działań niepożądanych; Należy zaproponować ADT w połączeniu z chemioterapią (docetaksel) pacjentom, u których pierwszym objawem jest choroba M1 i którzy są zdolni do przyjęcia docetakselu;

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Należy zaproponować ADT w połączeniu z octanem abirateronu plus prednizonem lub apalutamidem a bo enzalutamidem pacjentom, u których pierwszym objawem choroby jest choroba M1 i którzy są wystarczająco sprawni, aby zastosować ten schemat; Należy zaproponować ADT w połączeniu z radioterapią (RT) gruczołu krokowego (stosując dawki i szablony z badania STAMPEDE) pacjentom, u których pierwszą prezentacją jest choroba M1 i którzy mają małą objętość choroby według kryteriów CHAARTED; Nie należy stosować ADT w połączeniu z jakimkolwiek leczeniem miejscowym (RT/chirurgia) u pacjentów z chorobą M1 o dużej objętości (kryteria CHAARTED) poza badaniami klinicznymi (z wyjątkiem kontroli objawów); Nie należy oferować ADT w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym u pacjentów z chorobą M1 poza badaniami klinicznymi; Należy oferować leczenie ukierunkowane na przerzuty tyko pacjentom z chorobą M1 w ramach badań klinicznych lub dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań kohortowych. <p><i>Wszystkie zalecenia mają silny stopień rekomendacji, chyba że zaznaczono inaczej.</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2022, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [data dostępu 21.10.2022]</p>	<p>ADT jest podawany jako podstawowa terapia ogólnoustrojowa w przypadku choroby regionalnej lub zaawansowanej oraz jako terapia neoadiuwantowa/jednoczesna/adiuwantowa w skojarzeniu z radioterapią w zlokalizowanym lub miejscowo zaawansowanym raku gruczołu krokowego.</p> <p>ADT dla przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację (mCSPC, ang. metastatic castration-sensitive prostate cancer):</p> <ul style="list-style-type: none"> ADT (orchidektomia, agonści LHRH, agonista LHRH + antyandrogeny pierwszej generacji lub antagonist LHRH) <ul style="list-style-type: none"> Agonści LHRH: goserelina, leuprorelina, tryptorelina; Antyandrogeny pierwszej generacji: nilutamid, flutamid lub b kalutamid; Antyandrogeny pierwszej generacji muszą być podawane razem z agonistą LHRH przez ≥ 7 dni aby zapobiec wyrzutowi testosteronu, jeśli przerzuty są obecne w kości nośnej (ang. <i>weight – bearing bone</i>); Orchidektomia plus abirateron i enzalutamid lub apalutamid; Orchidektomia plus docetaksel i abirateron lub darolutamid; Agonista LHRH plus abirateron, enzalutamid lub apalutamid; Agonista LHRH plus docetaksel i abirateron lub darolutamid; Degarel ks plus abirateron, enzalutamid lub apalutamid; Degarel ks plus docetaksel lub abirateron lub darolutamid. <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że zaznaczono inaczej.</i></p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie wytycznych wymienionych w powyższej tabeli.

PODSUMOWANIE

Wytyczne kliniczne zależą głównie od stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Oceniana technologia, relugoliks (ocena 4 wg. ESMO-MCBS v.1.1.¹³) nie jest rekomendowana przez żadne wytyczne w ocenianym wskazaniu. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie terapii deprivacji androgenów jako leczenie zaawansowanego raka prostaty.

Degarelik, czyli bezpośredni komparator relugolixu, jest rekomendowany przez wytyczne NCCN w leczeniu zaawansowanego raka stercza, w celu podtrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu.

Relugoliks jest rekomendowany przez NCCN w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub regionalnego raka stercza.

Wytyczne NCCN ukazały się po rejestracji leku Orgovyx. Pozostałe wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją badanego leku.

Wytyczne EAU rekomendują zastosowanie orchidektomii lub antagonistów LHRH, u pacjentów z zagrażającym uciskiem rdzenia kręgowego lub innymi potencjalnymi powikłaniami nowotworowymi. Nie ma dowodów wysokiego poziomu na korzyść konkretnego typu ADT w odniesieniu do wyników onkologicznych, ani w przypadku orchidektomii, ani w przypadku agonisty lub antagonisty LHRH. Orchidektomię, jako opcję terapeutyczną, podają również wytyczne NCCN – stosowaną samodzielnie lub w połączeniu z abirateronem i enzalutamidem lub apalutamidem, docetaksem czy darolutamidem.

Dodatkowo wytyczne EAU wskazują, że poziom kastracyjny testosteronu <50 ng/dL (1,7 nmol/L) został zdefiniowany ponad 40 lat temu, kiedy testowanie testosteronu było mniej czułe. Obecne metody wykazały, że średnia wartość po zabiegu kastracji chirurgicznej wynosi 15 ng/dL, dlatego wartość <20 ng/dL jest bardziej odpowiednia do uznania za poziom kastracyjny testosteronu. Jednak według Towarzystw tworzących wytyczne i

¹³ https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=relugolix [dostęp 21.12.2022].

w badaniach klinicznych wciąż funkcjonuje historyczny poziom kastracji tj. <50 ng/dL. Wielu mężczyzn otrzymujących kastrację medyczną osiągnie kastracyjny poziom testosteronu < 20 ng/dL, jednak większość osiągnie poziom testosteronu < 50 ng/dL.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocena AOTMiT dotyczących zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowisko Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowisko RP / Rekomendacja Prezesa AOTMiT
enzalutamid				
20/2022	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2022 z dnia maja 2022 roku	W sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/REK/2022_05_23_BP_Rekomendacja_nr_46_2022_Xtandi_publicacja_BIP_REOPTR.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) na zaproponowanych warunkach.
20/2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 roku	W sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/SRP/U_20_137_23_052022_s_48_Xtandi_enzalutamidum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Xtandi (enzalutamidum), tabletki powlekane, 40 mg, 112, tabl., kod GTIN: 05909991415242; • Xtandi (enzalutamidum), kapsułka, miękka, 40 mg, 112, kaps., kod GTIN: 05909991080938; do leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10: C61). Rada uznaje za niezasadne tworzenie nowego programu lekowego. Rada stoi na stanowisku, iż lek Xtandi (enzalutamid) winien być włączony do wspólnego programu lekowego z abirateronem obejmującego pacjentów z rakiem hormonowrażliwym oraz pacjentów z rakiem opornym na kastrację. (Istnieje duża analogia pomiędzy abirateronem i enzalutamidem, dlatego powinny znaleźć się w jednym programie lekowym, tym samym dając lekarzowi możliwość lepszego dostosowania terapii do indywidualnych cech pacjenta.)

Źródło: opracowanie własne na podstawie: <https://bipold.aotm.gov.pl/> [data dostępu 04.10.2022].

Produkt leczniczy Orgovyx nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Substancja czynna relugoliks była oceniana w innym wskazaniu (leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym), w skojarzeniu z estradiolem oraz octanem noretysteronu.

PODSUMOWANIE

W ramach oceny AOTMiT oceniano jedną substancję czynną. Ocena tej substancji dotyczyła pacjentów w każdym stadium zaawansowania choroby, czyli w szerszym wskazaniu, niż wskazanie dla badanego produktu leczniczego relugoliks.

Podsumowując, brak jest dotychczas rozpatrywanych przez AOTMiT podobnych technologii ukierunkowanych molekularnie, które mogłyby być zastosowane w ocenianej populacji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR (wskazanie: hormonozależny zaawansowany rak gruczołu krokowego):
 - terapia deprivacji genów w skojarzeniu z radioterapią (w tym leczenie agonistami receptora GnRH);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych (wskazanie: ICD-10: C61 – nowotwory złośliwe gruczołu krokowego):
 - terapia deprivacji androgenów (ADT);
 - radioterapia w połączeniu z leczeniem systemowym;
 - orchidektomia.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych badań z zastosowaniem relugoliku.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia¹⁴ z dnia 21.12.2022 r. we wskazaniu: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: degarelixum (we wskazaniu „Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego”), goserelinum, leuprorelinum oraz triptorelinum (we wskazaniu „Nowotwory złośliwe - Rak prostaty”);
- w ramach programu lekowego: brak programu lekowego w opisywanym wskazaniu;
- w ramach chemioterapii: bicalutamidum, carboplatinum, cisplatyna, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W Polsce dostępne są, w ramach refundacji aptecznej, leki zalecane przez NCCN do stosowania w terapii deprivacji androgenów – degareliks, goserelina, leuprorelina oraz triptorelina. Degareliks, podobnie jak relugoliks jest antagonistą GnRH.

W Polsce dostępny jest program lekowy dla pacjentów ze zdiagnozowanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, tj. program lekowy B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61)”: apalutamid, darolutamid, enzalutamid (bez przerzutów); octan abirateronu, enzalutamid (z przerzutami) przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu; dichlorek radu Ra-223.

W ramach chemioterapii, w Polsce refundowanych jest kilka leków, w tym karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, które są rekomendowane w leczeniu zaawansowanego raka stercza przez NCCN. Docetaksel jest również zalecany przez EAU.

W Polsce refundowane są również nielekowe opcje leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takie jak orchidektomia oraz radioterapia.

Komentarz od Analityków:

W analizowanym wskazaniu, tj. zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, z chirurgicznych opcji terapeutycznych zalecana jest orchidektomia. Według opracowania analitycznego Agencji z lipca 2019 roku o tytule „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego”¹⁵ jest to prosty, tani, wykonywany w znieczuleniu miejscowym zabieg, a jego przewagą nad innymi metodami jest najszybsze uzyskanie poziomu kastracyjnego. Główną wadą orchidektomii są niepożądane skutki psychologiczne, co wiąże się z brakiem akceptacji tej metody leczenia przez niektórych mężczyzn.

Orchidektomia może być rozliczona w leczeniu szpitalnym, ramach grupy JGP "L72 Zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu". Wartość punktowa świadczenia: 1 830 (hospitalizacja), 1684 (hospitalizacja planowa), 1555 (leczenie jednego dnia)¹⁶. Zgodnie z danymi opublikowanymi na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia¹⁷

¹⁴Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 22.12.2022].

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019_RAPORT_RGK_BIP.pdf [dostęp 17.02.2023]

¹⁶ Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [dostęp 3.01.2023].

¹⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/nfz-zmienil-plan-finansowy-wiekszy-ryczalt-dla-szpitali-wiecej-srodkow-na-opieke-paliatywna-i-hospicyjna,8336.html> [dostęp 21.02.2023].

(NFZ) szacunkowy koszt w przeliczeniu na 1 pkt to 1,62 zł. Oszacowany koszt hospitalizacji to 2 964,60 zł, hospitalizacji planowanej 2 728,08 zł, leczenia jednodniowego 2 519,10 zł.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak prostaty jest drugim, co do częstości występowania, nowotworem u mężczyzn na całym świecie, z ponad 1,2 mln przypadków i 358 000 zgonów rocznie. Chociaż rak prostaty pozostaje w dużej mierze chorobą rozpoznawaną u mężczyzn powyżej 65 roku życia, badania przesiewowe zwiększyły odsetek rozpoznań wśród mężczyzn w wieku 40 i 50 lat.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem gruczołu krokowego wynosi 274,7 na 100 tys. (567,3 na 100 tys. mężczyzn), a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) z rakiem gruczołu krokowego 293,2 na 100 tys. (293,2 na 100 tys. mężczyzn).

Czynniki genetyczne i nabyte (wiek, pochodzenie etniczne, ewentualnie dieta, narażenie na androgeny) są najważniejszymi znanymi czynnikami ryzyka raka prostaty, a we wczesnym stadium, choroba najczęściej rozwija się bezobjawowo.

Leki rekomendowane w znalezionych wytycznych klinicznych, takie jak degareliks, goserelina, leuprorelina oraz triptorelina, są refundowane w Polsce w ramach refundacji aptecznej. Degareliks jest antagonistą GnRH, tak samo jak relugoliks. W Polsce refundowane jest leczenie chirurgiczne (orchidektomia) oraz radioterapia.

Z uwagi zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) Receptor”, czyli cel terapeutyczny wskazany w opisie leku Orgovyx. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem jest rak prostaty. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania.

Tabela 7. Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker we wskazaniu rak prostaty (cel terapeutyczny: receptor GnRH)

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Eligard	Octan leuproreliny	Mundiharma International Limited	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Zatwierdzono	100%	01/2002	Podskórnice	
Zoladex	Octan gosereliny	TerSera Therapeutics LLC	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka	Zatwierdzono	100%	12/1989	Podskórnice	
Firmagon	Octan degarelikstu	Ferring Pharmaceuticals	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Zatwierdzono	100%	12/2008	Podskórnice	
Trelstar	Pamonian tryptoreliny	Verity Pharmaceuticals, Inc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Zatwierdzono	100%	06/2000	Domięśniowo/ Podskórnice	
Lupron	Octan leuproreliny	AbbVie Inc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Zatwierdzono	100%	04/1985	Podskórnice	
Orgovyx	Relugolix	Myovant Sciences Ltd. (MYOV)	Receptor GnRH (uwalniający gonadotropiny)	Mała cząsteczka	Zatwierdzono	100%	12/2022	Doustnie	
Plenaxis	Abarelikis	GSK plc	Receptor hormonu uwalniającego	Peptyd	Wycofano	100%	11/2003	Domięśniowy	

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
			gonadotropiny (GnRH)						
Veru-100	–	Veru Inc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	II	11%		Podskórnie	Planowana data zakończenia: 31/03/23
LY01005	Octan gosereliny	Luye Pharma Group, Ltd.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka	I	5%		Domięśniowe	Planowana data zakończenia: 31/05/23
Triptorelin Microspheres (GeneScience)	Tryptorelina	GeneScience Pharmaceuticals Co., Ltd.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Rozwój badania poza U.S.			bd*	
Prosenze	Octan leuprolidu	Camurus AB	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Rozwój badania poza U.S.			Podskórny	
LY-01022	Octan gosereliny	Luye Pharma Group, Ltd.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka	Rozwój badania poza U.S.				Planowana data zakończenia: 30.04.2023
FP-014	Tryptorelina	Foresee Pharmaceuticals Co., Ltd.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Przedkliniczna			Dożylnie	
Goserelin Implant (Luye)	Octan gosereliny	Luye Pharma Group, Ltd.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka				Implantacja chirurgiczna	
Ozarelix	–	Spectrum Pharmaceuticals Inc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka	Zawieszono			Domięśniowe	

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Droga podania	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Teverelix Extended Release	–	Ardana Bioscience Ltd.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Białko	Zawieszono			Podskórnie	
Zoptrex	Zoptarelina doksorubicyna	Aeterna Zentaris Inc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) DNA Synteza DNA Topoizomeraza I (Topo-I)	Peptyd	Zawieszono			Dożylnie	
Debio 8206	Pamonian tryptoreliny	Debiopharm S.A.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Peptyd	Zawieszono			Podskórnie	
ASP1707	–	Astellas Pharma, Inc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka	Zawieszono			Doustnie	
Acyline	–	Merrion Pharmaceuticals Plc.	Receptor hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)	Mała cząsteczka	Zawieszono			Doustnie	

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Biomedtracker: <https://www.biomedtracker.com/> [data dostępu 20.02.2023].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji oszacowano na podstawie danych zawartych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) oraz bazie Globocan.

Ze strony KRN¹⁸ pobrano dane dotyczące zachorowalności na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w latach 2014 – 2019. Dane te ekstrapolowano, a następnie dobrano odpowiednią funkcję, tak aby współczynnik R^2 był możliwie jak najbliższy 1, a wartości liczbowe były jak najbardziej prawdopodobne. Dane z bazy Globocan¹⁹, tj. prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w latach 2020, 2025, 2030, 2035 oraz 2040, interpolowano, a następnie dobrano odpowiednią funkcję, tak aby współczynnik R^2 był możliwie jak najbliższy 1, a wartości liczbowe były jak najbardziej prawdopodobne. Wyznaczone funkcje pozwoliły na oszacowanie liczby pacjentów w latach 2022-2025.

Tabela 8. Liczba nowych zachorowań na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	20 722	21 678	22 635	23 591
Globocan	18 077	18 567	19 463	19 875

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Odnaleziono dane dotyczące częstości występowania zaawansowanego raka prostaty w Szwecji w 2018 roku²⁰, tj. 18%. Uwzględniając ten odsetek pacjentów, oszacowano liczbę pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Ze względu na występujące różnice w danych z KRN oraz Globocan, za górną granicę przyjęto dane z KRN, a za dolną z Globocan.

Ze względu na brak danych, nie uwzględniono odsetka pacjentów z hormonozależnym rakiem prostaty.

W poniżej tabeli przedstawiono liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty.

Tabela 9. Oszacowana populacja w latach 2022-2025

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	3 730	3 902	4 074	4 246
Globocan	3 254	3 342	3 503	3 578
Średnia	3 492	3 622	3 789	3 912

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT.

Ze względu na różne wartości w latach 2024 oraz 2025, przyjęto za dolną granicę, wartość minimalną w roku 2024, tj. 3 500 (po zaokrągleniu do dziesiątek), a za górną granicę, wartość maksymalną w roku 2025, tj. 4 250 (po zaokrągleniu do dziesiątek). Na podstawie tak przeprowadzonych obliczeń, szacuje się, że liczba pacjentów w ciągu roku, kwalifikujących się do przyjęcia leku Orgovyx, będzie wynosić 3 875 (3 500 – 4 250).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 3875 (3500 – 4 250)

Liczba osób leczonych rocznie: 3875 (3500 – 4 250)

¹⁸ Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp 10.10.2022]

¹⁹ Globocan <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 10.10.2022]

²⁰ KOMPAS, Raport dotyczący niezbędnego wolumenu i rodzaju świadczeń zdrowotnych w zakresie wybranych chorób onkologicznych - rak gruczołu krokowego (materiał stanowiący realizację części II Umowy nr 4/201s9/DAS/EFS/MS/1163/2019/39 z dnia 20 marca 2019 roku), AOTMIT, 2020.

* po zaokrągleniu do pełnych dziesiątek

Komentarz od Analityków:

Lek Orgovyx, ze względu na mechanizm działania, przyjmowany jest jako terapia ciągła, w związku z tym należy przyjąć, że w kolejnych latach nastąpi kumulacja pacjentów.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie danych opublikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów, Globocan oraz szwedzki rejestr dotyczący nowotworu raka prostaty w latach 1998-2018, oszacowano, że liczba pacjentów w ciągu roku, kwalifikujących się do przyjęcia leku Orgovyx, będzie wynosić 3 875 (3 500 – 4 250).

Odsetek występowania zaawansowanego raka prostaty w rzeczywistości może być inny dla Polski. Ze względu na brak odpowiednich danych, przyjęto wartość pochodzącą z rejestru szwedzkiego. Oszacowaną wartość należy uznać za wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Orgovyx (relugoliks) do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17.10.2022 roku. Aktualizację przeprowadzono 03.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	relugoliks	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

W wyniku przeglądu baz Medline, Embase oraz Cochrane włączono do przeglądu 1 publikację²¹. Odstąpiono od jej analizy, ponieważ odnosiła się do badania rejestracyjnego leku Orgovyx. Badanie rejestracyjne dla leku Orgovyx zostało scharakteryzowane w poniższym rozdziale.

5.2 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne MVT-601-3201 (HERO) oraz wyodrębniło dodatkowo trzy wspierające badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Orgovyx – badanie II fazy C27003; badanie II fazy C27002; oraz badanie I fazy TB-AK160108.

Odstąpiono od opisu badań wspomagających, ze względu na niewystarczające dane zawarte w EPAR produktu leczniczego Orgovyx.

Charakterystykę badania głównego przedstawiono w tabeli poniżej.

²¹ N.D. Shore et al., *Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer*, 29 May 2020 [dostęp 05.01.2023].

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>MVT-601-3201 (NCT03085095)</p> <p><u>Typ badania:</u> interwencyjne</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • III fazy • wieloośrodkowe (w tym Polska – 5 ośrodków) • dwuramienne • randomizowane • brak zaślepienia <p><u>Hipoteza:</u> Non-inferiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Rozpoczęcie badania: 18.04.2017 Pierwotna data odcięcia danych: 10.12.2019. Czas obserwacji wynosił: 48 tygodni + 30 dni obserwacji (60 i 90 dni w podgrupie pacjentów).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci byli kwalifikowani do włączenia do badania, jeśli pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • był mężczyzną w wieku ≥ 18 lat z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem gruczolakoraka prostaty; • w opinii badacza, był kandydatem do co najmniej 1 roku ADT w leczeniu androgenowrażliwego zaawansowanego raka gruczołu krokowego z jedną z następujących prezentacji klinicznych stanu chorobowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dowód biochemicznego (PSA) lub klinicznego nawrotu choroby po miejscowej pierwotnej interwencji z zamiarem wyleczenia, takiej jak zabieg chirurgiczny, radioterapia, krioterapia lub ultradźwięki o wysokiej częstotliwości, i nie jest kandydatem do leczenia ratującego przez zabieg chirurgiczny; ○ Nowo rozpoznana choroba przerzutowa wrażliwa na androgeny; ○ Zaawansowana choroba, której wyleczenie jest mało prawdopodobne w wyniku miejscowej pierwotnej interwencji chirurgicznej lub radioterapii z zamiarem wyleczenia; • Miał stężenie PSA w surowicy podczas wizyty przesiewowej $> 2,0$ ng/ml lub, w stosownych przypadkach, po prostatektomii radykalnej $> 0,2$ ng/ml lub po radioterapii, krioterapii lub ultradźwiękach wysokiej częstotliwości $> 2,0$ ng/ml powyżej nadiru po interwencji; • Stopień sprawności ECOG 0 lub 1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności fizycznej według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosi 0 lub 1. • W opinii badacza pacjent prawdopodobnie wymagał chemioterapii lub leczenia chirurgicznego w celu objawowego opanowania choroby w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia ADT; • Pacjent otrzymywał wcześniej analog GnRH lub inną formę ADT (estrogenową lub antyandrogenową) przez > 18 miesięcy całkowitego czasu trwania. Jeśli ADT była stosowana przez okres ≤ 18 miesięcy, to leczenie musi być zakończone co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; 	<p>Uczestników przydzielono losowo w stosunku 2:1 do ramienia A (relugoliks) lub ramienia B (leuprorelina).</p> <p><u>Interwencja:</u> Relugoliks 360 mg (3 \times 120 mg tabletki) doustnie w dniu 1, następnie jedna tabletką (120 mg) doustnie raz na dobę przez 48 tygodni.</p> <p><u>Komparator:</u> Leuprorelina Dożylnie wstrzyknięcie 22,5 mg (11,5 mg w Japonii, na Tajwanie i w Chinach) co 12 tygodni przez 48 tygodni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik trwałej kastracji zdefiniowany jako osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dL) w okresie od tygodnia 5 dzień 1 (tj. 29 dzień badania) do tygodnia 49 dzień 1 (tj. 337 dzień badania). <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu; • Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu; • Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie PSA w 15. dniu i potwierdzeniem tego w 29. dniu; • Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu < 20 ng/dL przed podaniem dawki w 15. dniu; • Poziom FSH w tygodniu 25., dzień 1; • Przeżycie wolne od oporności na kastrację w ciągu 48 tygodni u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami lub bez; • Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu testosteronu do >280 ng/dl przy 90-dniowej obserwacji u około 150 pacjentów, którzy ukończyli 48. tygodniowy schemat leczenia i nie planują rozpoczęcia alternatywnej terapii deprywacji androgenowej w ciągu następnych 12 tygodni; • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> OS) • Jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent otrzymał wcześniej systemowe leczenie cytotoksyczne raka gruczołu krokowego (np. schemat oparty na taksanach); • Pacjent ma przerzuty do mózgu według wcześniejszej oceny klinicznej; • Pacjent przeszedł kastrację chirurgiczną; • Pacjent ma nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej sugerujące niestabilną klinicznie chorobę podstawową • Hemoglobina A1c (HbA1c) > 10% u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano cukrzycę. HbA1c > 8% u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano cukrzycy; • Pacjent miał żółtaczkę lub znaną aktualną aktywną chorobę wątroby; • Pacjent miał w ciągu 6 miesięcy przed Dniem 1 badania podstawowego, którykolwiek z następujących przypadków: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zawał mięśnia sercowego; ○ Niestabilna dławica piersiowa; ○ Niestabilna objawowa choroba niedokrwienna serca; ○ Niewydolność serca klasy III lub IV według New York Heart Association; ○ Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub objawowe zdarzenia naczyniowo-mózgowe); ○ Jakkolwiek inny istotny stan kardiologiczny (np. wysięk osierdziowy, kardiomiopatia restrykcyjna, ciężkie nieleczone zwężenie zastawki lub ciężka wrodzona choroba serca); • Pacjent miał jakiegokolwiek nieprawidłowości w zapisie EKG (szczegóły patrz: Clinical AR); • Pacjent ma niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo odpowiedniej terapii medycznej, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia; • Pacjent otrzymywał wcześniej leczenie relugoliksem w badaniu klinicznym; • Pacjent przeszedł choroby lub zabiegi dotyczące przewodu pokarmowego w wywiadzie, które mogłyby zaburzać wchłanianie doustne lub tolerancję relugoliku. <p><u>Liczba pacjentów</u> Łączna liczba pacjentów poddanych randomizacji: n=934 Ramię relugoliku: n=624 Ramię komparatora: n=310</p>		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		Łączna liczba pacjentów leczonych: n= 930 Ramię relugolixu: n=622 Ramię komparatora: n=308		

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie:

EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 11.10.2022];

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085095> [data dostępu 11.10.2022];

Charakterystyka głównego badania rejestracyjnego MVT-601-3201 (HERO)

Skuteczność produktu leczniczego Orgovyx oceniano w badaniu MVT-601-3201 - otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy. Do badania włączono 930 pacjentów, z zaawansowanym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik trwałej kastracji. Do drugorzędowych punktów końcowych należały:

- skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 1. dnia 4.;
- skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 3. dnia 1.;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA w tygodniu 3. dnia 1., a następnie z potwierdzeniem w tygodniu 5. dnia 1.;
- głęboka kastracja zdefiniowana jako skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do <20 ng/dl przed dawkowaniem w tygodniu 3, dzień 1.;
- poziom FSH w tygodniu 25., dzień 1;
- przeżycie wolne od oporności na kastrację w ciągu 48 tygodni u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami lub bez;
- skumulowane prawdopodobieństwo powrotu testosteronu do >280 ng/dl przy 90-dniowej obserwacji u około 150 pacjentów, którzy ukończyli 48. tygodniowy schemat leczenia i nie planują rozpoczęcia alternatywnej terapii deprywacji androgenowej w ciągu następnych 12 tygodni;
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival* OS);
- jakość życia.

Pacjenci w ramieniu relugoliks, otrzymali doustnie w pierwszym dniu 3 x 120 mg relugoliksu, a następnie przez 48 tygodni jedną tabletkę doustnie (120 mg relugoliksu).

Pacjenci w ramieniu leuproreliny otrzymali dożylnie wstrzyknięcie 22,5 mg (w Japonii, na Tajwanie i w Chinach – 11,5 mg) co 12 tygodni przez 48 tygodni.

Charakterystyka pacjentów, którym podano relugoliks była następująca: 71,4% pacjentów była w wieku ≤ 75 lat, mediana wieku wynosiła 71,2 lat (48 – 91), pacjenci rasy białej stanowili 69,8%, pacjenci rasy azjatyckiej stanowili 20,4%. Większość pacjentów pochodziła z Europy – 39,7%, 29,5% uczestników badania pochodziła z Ameryki Północnej. 49,7 % pacjentów w tym ramieniu, miało biochemiczny dowód (PSA) lub kliniczny nawrót choroby po miejscowej pierwotnej interwencji z zamiarem wyleczenia. 22,7% pacjentów miało nowo zdiagnozowaną chorobę przerzutową wrażliwą na androgeny. 27,7% uczestników badania miało zdiagnozowaną zaawansowaną, zlokalizowaną chorobę nie nadającą się do miejscowej pierwotnej interwencji chirurgicznej lub radioterapii z zamiarem wyleczenia. 31,8% pacjentów w momencie rozpoczęcia badań miało zdiagnozowane przerzuty. 30,4% uczestników, miało zdiagnozowaną miejscowo zaawansowaną chorobę, u 28,6% pacjentów zdiagnozowano zlokalizowanego raka prostaty.

Charakterystyka pacjentów, którym podano leuprorelinę była następująca: 71,4% pacjentów była w wieku ≤ 75 lat, mediana wieku wynosiła 71,0 lat (47 – 97), pacjenci rasy białej stanowili 65,6%, pacjenci rasy azjatyckiej stanowili 23,1%. Większość pacjentów pochodziła z Europy – 39,6%, 28,2% uczestników badania pochodziła z Ameryki Północnej. 51,3 % pacjentów w tym ramieniu, miało biochemiczny dowód (PSA) lub kliniczny nawrót choroby po miejscowej pierwotnej interwencji z zamiarem wyleczenia. 22,7% pacjentów miało nowo zdiagnozowaną chorobę przerzutową wrażliwą na androgeny. 26,0% uczestników badania miało zdiagnozowaną zaawansowaną, zlokalizowaną chorobę nie nadającą się do miejscowej pierwotnej interwencji chirurgicznej lub radioterapii z zamiarem wyleczenia. 31,5% pacjentów w momencie rozpoczęcia badań miało zdiagnozowane przerzuty. 30,8% uczestników, miało zdiagnozowaną miejscowo zaawansowaną chorobę, u 26,6% pacjentów zdiagnozowano zlokalizowanego raka prostaty.

Do pierwotnej analizy wykorzystano populację mITT, która została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków. O ile nie określono inaczej, we wszystkich analizach wykorzystano populację mITT, według grupy leczenia przypisanej przez randomizację.

Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii C, tj. RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby).

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 12. Dane o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących Relugolix

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	NCT03085095: HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer	III	Zakończone	Pierwsza/kolejna	18.04.2017	26.11.2021	26.11.2021	1 134	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085095?term=relugolix&draw=1&rank=5	19.01.2021
bd	NCT05320406: Mechanism and Predictors of Cardiotoxicity After Prostate Cancer Treatment: A Parallel Cohort and Randomized Trial Comparing Radiation Alone, Radiation Plus Leuprolide, and Radiation Plus Relugolix	IV	Rekrutacja	Pierwsza	06.06.2022	29.04.2024	29.04.2024	90	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05320406?term=relugolix&draw=1&rank=14	bd
bd	NCT04666129: A Phase 1, Three-Part, Open-Label, Parallel-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Acetate Plus a Corticosteroid, Apalutamide, or Docetaxel With or Without Prednisone in Men With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	I	Rekrutacja	Kolejna	18.02.2021	Październik 2023	Październik 2023	72	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04666129?term=relugolix&draw=1&rank=17	bd
Nie	NCT02083185: A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin	II	Zakończone	Pierwsza/kolejna	26.03.2014	23.02.2017	23.02.2017	136	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02083185?term=relugolix&draw=1&rank=19	01.02.2018

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer									
Nie	NCT02141659: A Phase 1, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of TAK-385 Alone in Hormone Treatment-naïve Japanese Patients With Non-metastatic Prostate Cancer	I	Zakończone	Pierwsza/ kolejna	01.05.2014	20.04.2017	20.04.2017	43	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02141659?term=relugolix&draw=1&rank=21	17.04.2018
Nie	NCT02135445: A Phase 2, Randomized, Open-Label, Parallel Group Study Evaluating the Safety and Efficacy of TAK-385, an Oral Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist, for Patients With Localized Prostate Cancer Requiring Neoadjuvant and Adjuvant Androgen Deprivation Therapy With External Beam Radiation Therapy (EBRT)	II	Zakończone	Pierwsza/ kolejna	Czerwiec 2014	Grudzień 2015	Grudzień 2015	103	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02135445?term=relugolix&draw=1&rank=22	13.12.2016
bd	NCT05053152: A Phase II Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of PROstate OligoMETastatic Radiotherapy With or Without ANdrogen Deprivation Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer (NRG Promethean)	II	Rekrutacja	Kolejna	08.12.2021	10.10.2029	10.10.2029	269	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05053152?term=relugolix&draw=1&rank=24	bd
bd	NCT05467176: A Multi-Center, Prospective, Observational Study of Patients Being Treated With ORGOVYX	Obserwacja	Rekrutacja	Pacjenci, którzy przyjęli ORGOVYX	04.10.2022	31.05.2028	31.05.2028	1000	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05467176?term=relugolix&draw=1&rank=28	bd

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT04523207: A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naïve Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases	II	Aktywny, nie rekrutujący	Pierwsza/kolejna	19.08.2020	20.05.2024	20.05.2024	108	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04523207?term=relugolix&draw=1&rank=29	bd
bd	NCT05050084: Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE)	III	Rekrutacja	Pierwsza	03.11.2021	30.04.2032	30.04.2032	2050	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05050084?term=relugolix&draw=1&rank=31	bd
bd	NCT05189457: A Phase IIA Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer	II	Rekrutacja	Pierwsza	29.12.2021	2026	2026	31	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05189457?term=relugolix&draw=1&rank=32	bd
bd	NCT04787744: Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STandard Systemic the Rapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrent Prostate Cancer (VA STARPORT)	II/III	Rekrutacja	Kolejna	01.07.2021	01.12.2025	01.12.2025	464	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04787744?term=relugolix&draw=1&rank=33	bd
bd	NCT05241860: A Phase 2 Trial of ADT Interruption in Patients Responding Exceptionally to AR-Pathway Inhibitor in Metastatic Hormone-	II	Jeszcze nie rekrutujący	Pierwsza/kolejna	15.07.2022	01.09.2033	01.09.2033	75	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05241860?term=relugolix&	bd

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Sensitive Prostate Cancer (MHSPC): A-DREAM								draw=1&rank=34	

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie:

<https://clinicaltrials.gov/> [data dostępu 11.10.2022];

<https://www.biomedtracker.com/> [data dostępu 07.11.2022].

PODSUMOWANIE

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono łącznie 13 badań klinicznych, w których jako lek zastosowano substancję czynną relugoliks. 7 z nich dotyczyło ocenianego wskazania, tj. zaawansowanej postaci hormonozależnego raka prostaty. Główne badanie rejestracyjne NCT03085095 jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Zestawione w powyższej tabeli badania są badaniami głównie fazy I i II. W Polsce prowadzono badanie rejestracyjne III fazy NCT03085095 (HERO) w 5 ośrodkach, ukończone w listopadzie 2021 roku. W październiku 2022 rozpoczęto wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie NCT05467176 mające na celu uzyskanie dowodów na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ocenianej technologii, koniec badania zaplanowany jest na maj 2028 roku.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of Bias Tool 2.0.

W związku z faktem, iż badania C27003, C27002 oraz TB-AK160108 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (MVT-601-3201, HERO) produktu leczniczego Orgovyx, odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego HERO.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment report, Orgovyx, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 17.10.22].

WNIOSKI:

Przeprowadzono ocenę jakości badania HERO z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

5.4.2. Opis komparatora

W głównym badaniu rejestracyjnym HERO jako komparator przyjęto terapię leuproreliną, wstrzykiwaną dożylnie w dawce 22,5 mg (11,5 mg w Japonii, na Tajwanie i w Chinach) co 12 tygodni przez 48 tygodni. Dodatkowo, w jednym z badań wspierających (C27003) zastosowano degareliks w dawce 240 mg we wstrzyknięciu podskórnym w dniu 1, a następnie w dawce 80 mg co 4 tygodnie, przez 24 tygodnie.

Wytyczne kliniczne dla leczenia raka gruczołu krokowego zależą głównie od stopnia jego zaawansowania. W leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego wytyczne podają radioterapię, terapię ADT, w tym antagonistów LHRH (degareliks i relugoliks), agonistów LHRH (goserelina, leuprorelina lub triptorelina), antyandrogeny pierwszej generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid), oraz leczenie chirurgiczne – orchidektomię.

Zarówno komparator zastosowany w głównym badaniu rejestracyjnym (leuprorelina) jak i komparator z badania C27003 (degareliks) są dostępne w Polsce w refundacji aptecznej we wskazaniu odpowiednio „Nowotwory złośliwe – Rak prostaty” oraz „Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego”.

5.4.3. Opis punktów końcowych

W badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Orgovyx dokonano oceny skuteczności na podstawie poniższych punktów końcowych:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- jakości życia:
 - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-PR25 oraz EQ-5D,5L;
- wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia;
- surogaty:
 - wskaźnik trwałej kastracji;

- skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 1. dnia 4.;
- skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 3. dnia 1.;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA w tygodniu 3. dnia 1., a następnie z potwierdzeniem w tygodniu 5. dnia 1.;
- głęboka kastracja zdefiniowana jako skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do <20 ng/dl przed dawkowaniem w tygodniu 3, dzień 1.;
- poziom FSH w tygodniu 25., dzień 1;
- przeżycie wolne od oporności na kastrację w ciągu 48 tygodni u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami lub bez;
- skumulowane prawdopodobieństwo powrotu testosteronu do >280 ng/dl przy 90-dniowej obserwacji u około 150 pacjentów, którzy ukończyli 48. tygodniowy schemat leczenia i nie planują rozpoczęcia alternatywnej terapii deprivacji androgenowej w ciągu następnych 12 tygodni.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Orgovyx.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane.
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Populacja jest wysoko wyselekcjonowana pod względem chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego w warunkach rzeczywistych.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Punktami końcowym były surogaty, co uniemożliwiło przeprowadzenie oceny ekonomicznej interwencji.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 4 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Orgovyx wskazanego do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Badanie TB-AK160108 to otwarte, wieloośrodkowe, nierandomizowane, jednoramienne badanie I fazy. Badanie C27002 jest otwartym, wieloośrodkowym, trzyramiennym, randomizowanym badaniem II fazy, natomiast badanie C27003 to otwarte, wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane badanie II fazy. Główne badanie rejestracyjne (MVT-601-3201, HERO) jest badaniem III fazy, randomizowanym, otwartym, dwuramiennym i wieloośrodkowym przeprowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności relugolixsu. W badaniu tym ocenianą technologię porównano do komparatora – leuproreliny.

W związku z faktem, iż badania TB-AK160108, C27002 i C27003 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego (HERO) produktu leczniczego Orgovyx odstąpiono od wykonania ich szczegółowej oceny jakości.

Jakość głównego badania rejestracyjnego HERO oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych.

Przeżycie całkowite (OS):

Przeżycie całkowite, było oceniane jako drugorzędowy punkt końcowy. Wskaźniki przeżycia (95% CI) w dniu 337 wynosiły 0,9885 (0,9761, 0,9945) w grupie relugolixu i 0,9740 (0,9486, 0,9869) w grupie leuproreliny, z różnicą 0,0146 (0,0051, 0,0343). 22 zgony w analizie przeżycia całkowitego dotyczą 16 pacjentów, którzy zmarli z powodu niepożądanego działania związanego z leczeniem podczas badania, jednego pacjenta, który zmarł po okresie zgłaszania działań niepożądanych oraz pięciu pacjentów zgłoszonych podczas badania stanu zdrowia jako zmarłych po badaniu i przed zablokowaniem bazy danych (czterech w grupie relugolixu i jeden pacjent w grupie leuproreliny).

Jakość życia:

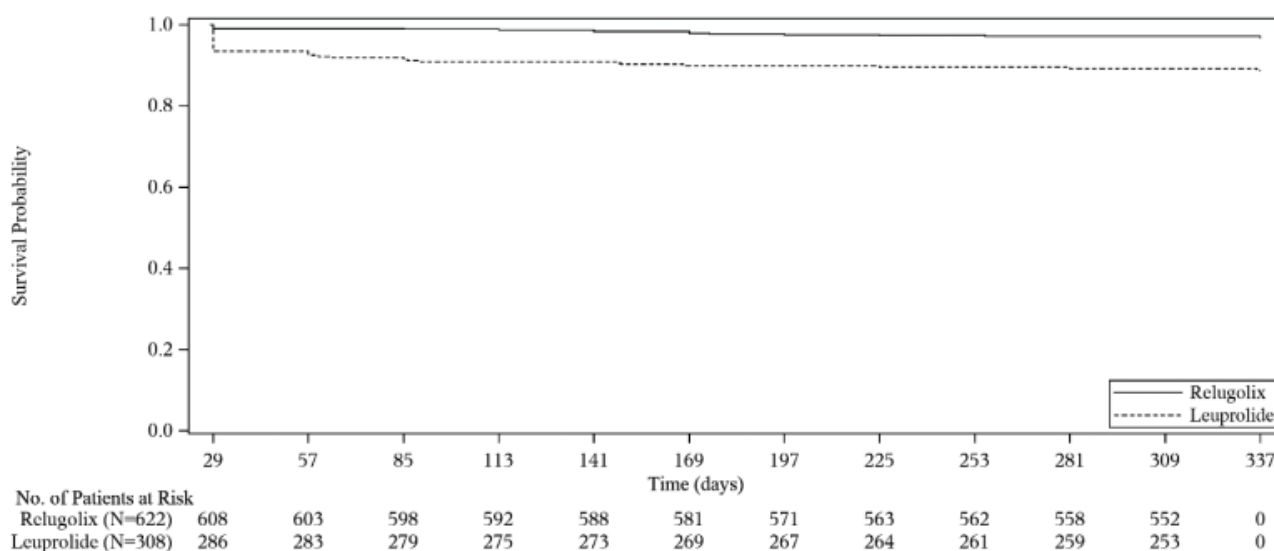
Jakość życia była drugorzędowym punktem końcowym. Nie zauważono znaczących różnic między grupami leczenia w wyniku oceny EORTC QLQ-C30. W dniu odcięcia danych, w grupie relugolixu stwierdzono mniejsze nasilenie objawów związanych z leczeniem hormonalnym, niż w grupie komparatora. Średnie wyniki w zakresie aktywności seksualnej i funkcjonowania seksualnego były podobne w obu grupach leczenia. Pozostałe domeny oceny (objawy ze strony układu moczowego i objawy ze strony jelit) były również porównywalne w obu grupach.

Jeśli chodzi o wyniki oceny EQ-5D-5L, proporcje pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie, brak zmiany lub poprawa w każdej z domen, były podobne w obu grupach leczenia w trakcie całego badania.

Wskaźnik trwałej kastracji:

Wskaźnik trwałej kastracji był pierwszorzędnym punktem końcowym. W dniu odcięcia danych stwierdzono, że dla ramienia relugolixu wskaźnik ten wynosił 96,7% (95% CI: 94,9% - 97,9%). Natomiast dla ramienia komparatora wskaźnik wynosił 88,8% (95% CI: 84,6% - 91,8%).

Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera, dla powyższego punktu końcowego. Na wykresie można zauważyć, że linie pozostają rozdzielone, przez cały okres trwania badania.



Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat.

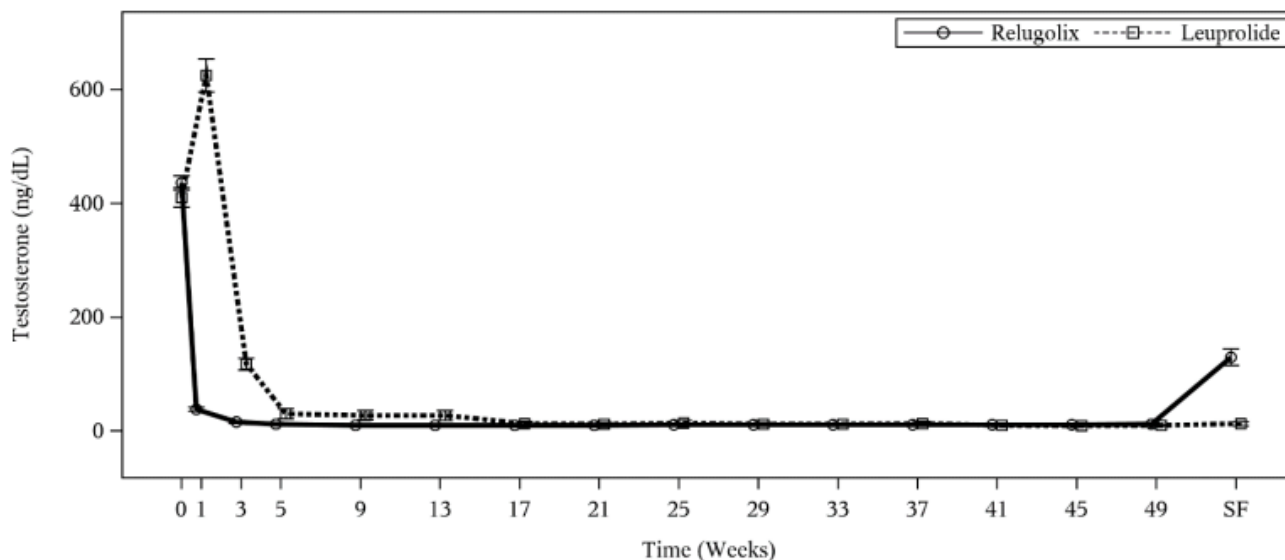
Rysunek 3. Oszacowanie wskaźnika trwałej kastracji metodą Kaplana-Meiera; populacja skuteczności mITT

Źródło: EMA, Assessment report, Orgovox https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovox-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].

Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 1. dnia 4. oraz skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 3. dnia 1.:

Punkty te były kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi. Na poniższym wykresie można zauważyć, że u pacjentów z ramienia relugolixu, stężenie testosteronu w początkowych tygodniach gwałtownie spada,

a następnie utrzymuje się na stałym poziomie, aż do 49 tygodnia. Ostatecznie poziom testosteronu u tych pacjentów lekko wzrasta. U uczestników z ramienia leuproreliny, w pierwszym tygodniu poziom testosteronu wzrasta, a w kolejnych tygodniach gwałtownie spada. Od 17. tygodnia poziom testosteronu u pacjentów w ramieniu leuproreliny pokrywa się ze stężeniem testosteronu pacjentów, którzy otrzymali relugoliks. Pomiędzy tygodniem 0. a 17. stężenie testosteronu jest wyższe u pacjentów, którzy trzymali komparator. Poziom testosteronu u uczestników z ramienia komparatora po 17. tygodniu utrzymuje się na stałym poziomie.

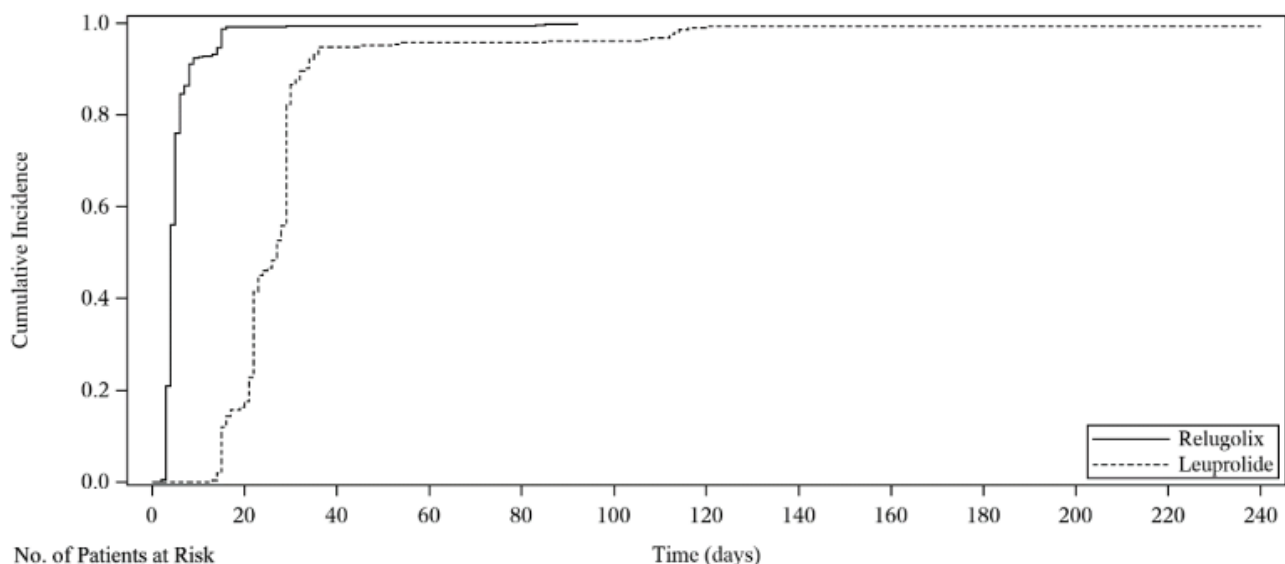


	No. of Evaluable patients															
Relugolix	612	615	609	616	609	604	598	597	594	590	579	571	567	564	557	448
Leuprolide	300	300	301	303	302	301	297	299	291	283	283	282	276	271	264	193

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; SF = Safety follow up. Mean (95% CI) are presented.

Rysunek 4. Stężenie testosteronu na przestrzeni 49. tygodni, populacja mITT

Źródło: EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].



	No. of Patients at Risk														
Relugolix	622	5	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leuprolide	308	256	16	13	12	11	3	2	1	1	1	1	1	0	0

Rysunek 5. Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera skumulowanego prawdopodobieństwa supresji testosteronu na przestrzeni 240 dni od podania leku; populacja mITT

Źródło: EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].

Metodą Kaplana-Meiera oszacowano wskaźnik kastracji w dniach 4., 15. oraz 29. dla obu ramion badania. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera wskaźnika kastracji w dniach 4., 15. oraz 29. dla poszczególnych ramion

Wskaźnik kastracji	Relugolix (n=622)	Leuprorelina (n=308)
W dniu 4. (95% CI)	56,04 (52,18 – 59,97)	0,00 (NE – NE)
W dniu 15.	98,71 (97,56 – 99,39)	12,05 (8,88 – 16,25)
W dniu 29.	99,36 (98,43 – 99,78)	82,35 (77,87 – 86,38_)

NE – nie oszacowano

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].

W 4. dniu wskaźnik kastracji był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą leuprolidu grupy, tj. odpowiednio 56,04% (95% CI: 52,18, 59,97) vs. 0% (95% CI: NE, NE).

W 15. dniu odsetek kastracji był wyższy w grupie otrzymującej relugolix w porównaniu z grupą otrzymującą leuprolid tj. 98,71% (95% CI: 97,56, 99,39) vs. 12,05% (95% CI: 8,88, 16,25).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA w tygodniu 3. dnia 1., a następnie z potwierdzeniem w tygodniu 5. dnia 1.:

Stanowił drugorzędowy kluczowy punkt końcowy. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA; populacja mITT

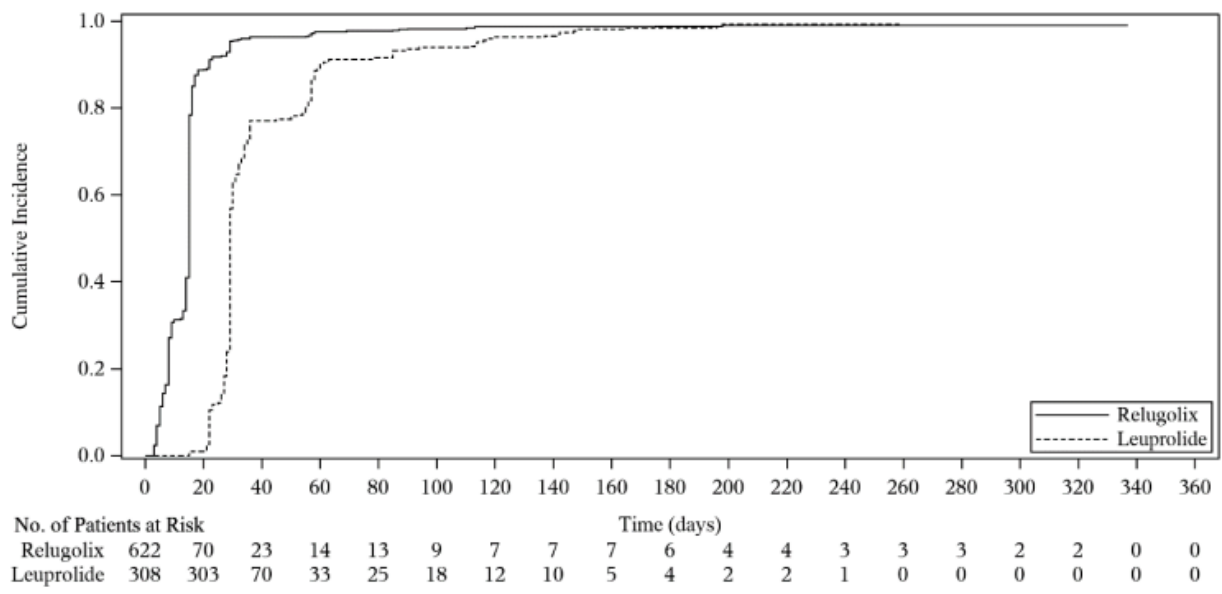
Punkt końcowy	Relugolix (n=622)		Leuprorelina (n=308)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Tydzień 3. dzień 1 > 50% redukcja w stosunku do poziomu podstawowego	498 (80,1)	76,70 – 83,14	62 (20,1)	15,80 – 25,05
Tydzień 5. dzień 1 > 50% redukcja w stosunku do poziomu podstawowego	588 (94,5)	92,44 – 96,19	244 (79,2)	74,26 – 83,61
> 50% redukcja w tygodniu 3. dzień 1. i potwierdzone w tygodniu 5., dzień 1.	494 (79,4)	76,03 – 82,53	61 (19,8)	15,50 – 24,70

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].

Odsetek pacjentów z >50% odpowiedzią PSA w dniu 15. i potwierdzoną w dniu 29. był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 79,4% (95% CI: 76,03, 82,53) vs. 19,8% (95% CI: 15,50, 24,70).

Głęboka kastracja zdefiniowana jako skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do <20 ng/dl przed dawkowaniem w tygodniu 3, dzień 1.:

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Metodą Kaplana-Meiera oszacowano głęboką kastrację. Poniżej przedstawiono wykres Kaplana-Meiera.



Abbreviation: mITT = modified intent-to-treat.

Rysunek 6. Głęboka kastracja zdefiniowana jako skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do <20 ng/dl przed dawkowaniem w tygodniu 3, dzień 1.; populacja mITT

Źródło: EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 10.10.2022].

Wskaźnik głębokiej kastracji (< 20 ng/dL) w 15. dniu był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 78,38% (95% CI: 75,06, 81,53) vs. 0,98% (95% CI: 0,32, 3,00).

Poziom FSH w tygodniu 25., dzień 1:

Punkt końcowy był oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. Poziomy FSH były tłumione w większym stopniu przez relugoliks niż przez leuprolid w 25. tygodniu w 1. dniu (dzień 169). W grupie stosującej relugoliks, średnie stężenie FSH wynosiło 1,72 (1,376) IU/L, przy średniej procentowej zmianie w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 86,32% (10,699%). W grupie leuproreliny średnie stężenie FSH wynosiło 5,95 (3,071) IU/L, ze średnią zmianą procentową od wartości wyjściowej wynoszącą - 47,53% (32,560%). Różnica ta była istotna statystycznie (p < 0,0001).

Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu testosteronu do >280 ng/dl przy 90-dniowej obserwacji u około 150 pacjentów, którzy ukończyli 48. tygodniowy schemat leczenia i nie planują rozpoczęcia alternatywnej terapii deprywacji androgenowej w ciągu następných 12 tygodni:

Oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W trakcie 90-dniowej obserwacji 43,8% (60/137) pacjentów w grupie relugolixu w porównaniu z 4,3% (2/47 pacjentów) w grupie leuprolidu zaobserwowano powrót testosteronu do stężenia >280 ng/dl.

PODSUMOWANIE:

W dniu 337 wskaźnik przeżycia OS w grupie pacjentów, którzy otrzymali relugoliks w stosunku do pacjentów, którzy przyjmowali leuprorelinę, wynosił odpowiednio 0,9885 (0,9761 – 0,9945) i 0,9740 (0,9486 – 0,9869). W związku z nakładającymi się przedziałami ufności, brakuje dowodów statystycznych na występowanie różnic.

Na podstawie przeprowadzonych ocen nie stwierdzono znaczącej poprawy jakości życia, w którejkolwiek z badanych grup.

Wskaźnik trwałej kastracji, który był pierwszorzędnym punktem końcowym, był wyższy w grupie pacjentów, którzy przyjmowali badany lek, niż w grupie przyjmującej komparator, odpowiednio 96,7% (95% CI: 94,9% - 97,9%) oraz 88,8% (95% CI: 84,6% - 91,8%).

Zarówno w 4. dniu, jak i 15. wskaźnik kastracji był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą dla leuprolidu.

Odsetek pacjentów z >50% odpowiedzią PSA w dniu 15. i potwierdzoną w dniu 29. był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 79,4% (95% CI: 76,03, 82,53) vs. 19,8% (95% CI: 15,50, 24,70).

Wskaźnik głębokiej kastracji (< 20 ng/dL) w 15. dniu był wyższy w grupie relugolixu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 78,38% (95% CI: 75,06, 81,53) vs. 0,98% (95% CI: 0,32, 3,00).

W grupie pacjentów, którzy przyjmowali relugoliks poziom FSH, był niższy niż w grupie przyjmującej leuprolid.

W trakcie 90-dniowej obserwacji 43,8% (60/137) pacjentów w grupie relugolixu w porównaniu z 4,3% (2/47 pacjentów) w grupie leuprolidu zaobserwowano powrót testosteronu do stężenia >280 ng/dl.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Na podstawie EPAR:

Do oceny bezpieczeństwa włączono główne badanie fazy 3 MVT-601-3201, czyli 622 pacjentów, którym podawano relugoliks oraz 308 pacjentów leczonych leuproreliną. Dane zebrane w czasie pierwotnej analizy, tj. 10.12.2019.

Poniżej przedstawiono dwie tabele (Tabela 16, Tabela 17) podsumowujące zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone w przebiegu głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Orgovyx.

Tabela 16. Ogólne podsumowanie działań niepożądanych w badaniu MVT-601-3201

Zdarzenia niepożądane	Relugoliks (N=622)	Leuprorelina (N=308)
Wszystkie	578 (92,9%)	288 (93,5%)
Prowadzące do wycofania z leczenia	22 (3,5%)	1 (0,3%)
Prowadzące do przerwania leczenia	17 (2,7%)	0
Stopień ≥3	122 (18%)	63 (20,5%)
Stopień ≥3, związane z badanym lekiem	21 (3,4%)	8 (2,6%)
Związane z badanym lekiem	458 (73,6%)	212 (68,8%)
Poważne zdarzenia	76 (12,2%)	47 (15,3%)
Poważne zdarzenia związane z badanym lekiem	6 (1,0%)	3 (1,0%)
Poważne zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	10 (1,6%)	1 (0,3%)
Ze skutkiem śmiertelnym	7 (1,1%)	9 (2,9%)

Źródło: EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 25.01.2023].

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane zgłoszone u co najmniej 5% pacjentów w każdej z badanych grup w badaniu MVT-601-3201

Zdarzenia niepożądane	Relugolix (N=622)	Leuprorelina (N=308)
Uderzenia gorąca	338 (54,3%)	159 (51,6%)
Zmęczenie	134 (21,5%)	57 (18,5%)
Zaparcia	76 (12,2%)	30 (9,7%)
Biegunka	76 (12,2%)	21 (6,8%)
Bóle stawów	75 (12,1%)	28 (9,1%)
Zapalenie nosogardzieli	59 (9,5%)	29 (9,4%)
Bóle pleców	50 (8,0%)	28 (9,1%)
Nadciśnienie tętnicze	49 (7,9%)	36 (11,7%)
Wzrost masy ciała	49 (7,9%)	20 (6,5%)
Bezsenność	43 (6,9%)	14 (4,5%)
Częstomocz	37 (5,9%)	20 (6,5%)
Nudności	36 (5,8%)	13 (4,2%)
Nokturia	36 (5,8%)	19 (6,2%)
Zawroty głowy	35 (5,6%)	17 (5,5%)
Ból głowy	35 (5,6%)	13 (4,2%)

Zdarzenia niepożądane	Relugolix (N=622)	Leuprorelina (N=308)
Ból kończyn	33 (5,3%)	19 (6,2%)
Astenia	32 (5,1%)	21 (6,8%)
Nietrzymanie moczu	30 (4,8%)	16 (5,2%)
Nadpotliwość	15 (2,4%)	16 (5,2%)

Źródło: EMA, Assessment report, Orgovyx https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu 25.01.2023].

W grupie pacjentów przyjmujących relugoliks, wśród zdarzeń stopnia ≥ 3 najczęściej odnotowano: nadciśnienie tętnicze (1,6%), cukrzyca (1,0%), omdlenia (1,0%), ostry zawał mięśnia sercowego (0,8%), ostre uszkodzenie nerek (0,6%), zaćma (0,6%), uderzenia gorąca (0,6%) oraz zakażenie dróg moczowych (0,6%).

W grupie pacjentów przyjmujących leuprorelinę, wśród zdarzeń stopnia ≥ 3 najczęściej odnotowano: nadciśnienie tętnicze (0,6%), cukrzyca (0,6%), omdlenia (1,0%), ostry zawał mięśnia sercowego (0,3%), ostre uszkodzenie nerek (0,3%), zaćma (0,3%), zakażenie dróg moczowych (0,3%), bóle pleców (1,0%), przerzuty raka prostaty (0,6%), podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy (0,6%), podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi (0,6%), zatrzymanie krążenia (1,0%), krwotok mózgowy (0,6%), trudność w polykaniu (0,6%), przepuklina pachwinowa (1,0%), neutropenia (0,6%) oraz cukrzyca typu 2 (1,0%).

Na podstawie CHPL:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia relugoliksem są fizjologiczne skutki supresji testosteronu, w tym uderzenia gorąca (54%), bóle mięśniowo-szkieletowe (30%) i zmęczenie (26%). Do innych bardzo częstych działań niepożądanych należą biegunka i zaparcia (po 12%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18). Są one sklasyfikowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 18. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu MVT-601-3201

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Niedokrwistość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Ginekomastia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy
	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Rzadko	Zawał mięśnia sercowego
Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca
Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Biegunka ^a
	Zaparcia

Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Nadmierna potliwość
	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy ^b
Niezbyt często	Osteoporoza/osteopenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zmniejszenie popędu płciowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie ^c
Badania diagnostyczne	
Często	Wzrost masy ciała
	Wzrost stężenia glukozy ^d
	Wzrost stężenia triglicerydów ^d
	Wzrost stężenia cholesterolu we krwi ^e
Niezbyt często	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej
	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej ^d

^a obejmuje biegunkę i zapalenie okrężnicy;

^b obejmuje ból stawów, ból pleców, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból kości, ból szyi, zapalenie stawów, zeszywnienie mięśniowo-szkieletowe, ból w klatce piersiowej pochodzenia innego niż sercowe, ból kręgosłupa i dyskomfort w układzie mięśniowo-szkieletowym;

^c obejmuje zmęczenie i astenię;

^d wzrosty 3./4. stopnia stwierdzone podczas monitorowania wyników klinicznych testów laboratoryjnych (patrz poniżej);

^e nie zgłoszono żadnych wzrostów stężenia cholesterolu powyżej 2. stopnia.

Źródło: EMA, ChPL Orgovyx: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_en.pdf [data dostępu 12.10.2022].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek Orgovyx oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL zawarto również informację o wymaganiu do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs) tego produktu leczniczego. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy raport dotyczący tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

W CHPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać na żądanie Europejskiej Agencji Leków w razie: zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa:

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)²², na dzień 02.01.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Orgovyx.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)²³, na dzień 02.01.2023 r., zidentyfikowano 1880 zdarzeń niepożądanych, w tym 352 ciężkich działań oraz 97 przypadków śmierci. Odnotowano, że 431 pacjentów przerwało terapię. Do najczęstszych zdarzeń należały: uderzenia gorąca (400 zdarzeń), zmęczenie (277 zdarzeń), bóle stawów (107 zdarzenia), zawroty głowy (95 zdarzeń), biegunka (94 zdarzenia) oraz śmierć (93 zdarzenia). Pominięcie dawki zgłoszono 89 razy. Odnotowano ponadto 81 przypadki astenii, 64 przypadków zaparć, 66 przypadków podania niewłaściwej dawki, 63 przypadki zwiększenia wagi.

²² <https://www.urpl.gov.pl/komun%katy-bezpiecze%C5%84stwa> [data dostępu 02.01.2023].

²³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis> [data dostępu 02.01.2023].

W bazie VigiAccess²⁴ prowadzonej przez WHO, na dzień 02.01.2023 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla leku Orgovox. Łącznie odnotowano 1878 zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zarejestrowano:

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (549 zdarzeń);
- Procedury chirurgiczne i medyczne (471 zdarzeń);
- Zaburzenia naczyniowe (423 zdarzeń);
- Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (292 zdarzeń);
- Zaburzenia żołądka i jelit (259 zdarzeń);
- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (258 zdarzeń);
- Zaburzenia układu nerwowego (245 zdarzeń);
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (244 zdarzenia);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (155 zdarzeń).

W baza EudraVigilance²⁵, na dzień 02.01.2023 r., odnotowano łącznie 283 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (129 zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (57 zdarzeń), zaburzenia w wynikach badaniach diagnostycznych (44 zdarzeń), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (43 zdarzeń), zaburzenia naczyniowe (39 zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (38 zdarzeń).

WNIOSKI:

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania MVT-601-3201 wykazała, że 92,9% osób przyjmujących relugoliks doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 18,0% osób w ramieniu interwencji. 22 osoby (3,5%) zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu, natomiast u 17 osób (2,7%) przerwano terapię relugoliksem. W pierwotnym dniu odcięcia danych tj. 10.12.2019 odnotowano 7 zgonów pacjentów, przyjmujących relugoliks. W końcowej analizie badania MVT-601-3201 odnotowano łącznie 13 zgonów. Tylko jedno zdarzenie niepożądane ze skutkiem śmiertelnym, zostało uznane jako prawdopodobnie związane z przyjmowaniem leku Orgovox (ostry zawał mięśnia sercowego, u 74-letniego pacjenta).

W przypadku osób, przyjmujących leuprorelinę, 93,5% pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych. Odsetek pacjentów, ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 wynosił 20,5%. Wśród tych pacjentów, 1 (0,3%) osoba zrezygnowała z dalszego leczenia. U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. W końcowej analizie badania MVT-601-3201 odnotowano łącznie 22 przypadków śmiertelnych zdarzeń niepożądanych. Żadne zdarzenia nie zostało określone jako związane z przyjmowaniem leuproreliny.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR produktu leczniczego Orgovox można stwierdzić, iż nie wystąpiły klinicznie znaczące różnice w zdarzeniach niepożądanych między ramieniem relugoliksu i leuproreliny.

Profil zgłaszanych w FDA, VigiAccess oraz EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

W dniu 337 wskaźnik przeżycia OS w grupie pacjentów, którzy otrzymali relugoliks w stosunku do pacjentów, którzy przyjmowali leuprorelinę, wynosił odpowiednio 0,9885 (0,9761 – 0,9945) i 0,9740 (0,9486 – 0,9869). W związku z nakładającymi się przedziałami ufności, brakuje dowodów statystycznych na występowanie różnic.

Na podstawie przeprowadzonych ocen nie stwierdzono znaczącej poprawy jakości życia w żadnej z badanych grup.

Wskaźnik trwałej kastracji, który był pierwszorzędnym punktem końcowym, był wyższy w grupie pacjentów, którzy przyjmowali badany lek, niż w grupie pacjentów przyjmujących komparator, odpowiednio 96,7% (95% CI: 94,9% - 97,9%) oraz 88,8% (95% CI: 84,6% - 91,8%). Zarówno w 4. dniu, jak i 15. wskaźnik kastracji był wyższy w grupie relugoliksu w porównaniu z grupą leuprolidu. Odsetek pacjentów z >50% odpowiedzią PSA w dniu 15. i potwierdzoną w dniu 29. był wyższy w grupie relugoliksu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 79,4% (95% CI: 76,03, 82,53) vs. 19,8% (95% CI: 15,50, 24,70).

Wskaźnik głębokiej kastracji (< 20 ng/dL) w 15. dniu był wyższy w grupie relugoliksu w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 78,38% (95% CI: 75,06, 81,53) vs. 0,98% (95% CI: 0,32, 3,00).

²⁴ <https://vigiaccess.org/> [data dostępu 02.01.2023].

²⁵ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [data dostępu 02.01.2023].

W grupie pacjentów, którzy przyjmowali relugoliks poziom FSH, był niższy niż w grupie przyjmującej leuprolid. W trakcie 90-dniowej obserwacji 43,8% (60/137) pacjentów w grupie relugoliku w porównaniu z 4,3% (2/47 pacjentów) w grupie leuprolidu zaobserwowano powrót testosteronu do stężenia >280 ng/dl.

Wśród pacjentów przyjmujących relugoliks, 92,9% osób doświadczyło zdarzeń niepożądanych. U 18,0% zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego. Jedno zdarzenie niepożądane ze skutkiem śmiertelnym zostało uznane jako prawdopodobnie związane z przyjmowaniem leku Orgovyx. Dla porównania w ramieniu leuproreliny, u 93,5% pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane, w tym u 20,5% uczestników odnotowano zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku z identyfikacją istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego oraz braku zidentyfikowanych badań oceniających wpływ stosowanej terapii na przeżycie pacjentów i brak danych dotyczących przeżycia pacjentów po progresji choroby, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowano roczne koszty dla ocenianego leku oraz komparatora.

7.1 Dane wejściowe do modelu

Nie dotyczy.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii:

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: Produkt leczniczy Orgovyx, 120 mg, tabletki powlekane.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Orgovyx, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Lek Orgovyx jest przyjmowany dożywno.
- Na czas [redacted]
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, [redacted] użyto średniego kursu NBP z dnia 09.01.2023 r.

Założenia dla komparatora:

- Zgodnie z badaniem rejestracyjnym za komparator przyjęto leuprorelinę, która jest finansowana w Polsce.
- Dawkowanie leku przyjęto według głównego badania rejestracyjnego, tj.: dożylna wstrzyknięcie 22,5 mg, co 12 tygodni.
- Przyjęto, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła.
- Cenę leku pobrano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia²⁶ z dnia 21.12.2022 r.
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 19. Dane wejściowe dla badanego leku

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 euro [PLN]	4,697	Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 09.01.2023 r.
Dawka zalecana na podanie [mg]	360 mg – dawka wysycająca 120 mg – kolejne dawki	ChPL Orgovyx
Cykl leczenia [dni]	365	ChPL Orgovyx
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	367	ChPL Orgovyx
Cena za 1 mg [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

²⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 22.12.2022].

Tabela 20. Dane wejściowe dla komparatora

Założenie	Wartość	Źródło
Wysokość limitu finansowania [PLN]	557,78	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022
Dawka zalecana na podanie [mg]	22,5	EPAR Eligard 22,5 mg
Cykl leczenia [miesiące]	3	EPAR Eligard 22,5 mg
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	1	EPAR Eligard 22,5 mg
Cena za 1 mg [PLN]	24,79	Opracowanie własne

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Orgovyx, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL oraz roczny koszt terapii komparatorem, zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL leku Eligard 22,5 mg²⁷.

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów ocenianej interwencji

Substancja czynna	Dzień terapii	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl leczenia [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna [mg]	Cena za mg [PLN]	Roczny koszt [PLN]	Łączny roczny koszt [PLN]
relugoliks	1. dzień	360	1	1	1	360	0,25		
	2. dzień i kolejne	120	1	1	364	43 680			

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Oszacowanie rocznych kosztów terapii komparatorem

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg]	Cykl leczenia [miesiące]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Dawka roczna [mg]	Cena za mg [PLN]	Dawka na 1 cykl koszt [PLN]	Łączny roczny koszt [PLN]
leuprorelina	22,5	3	1	4	90	24,79	557,78	2 231,12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Różnica kosztów terapii pomiędzy badanym lekiem Orgovyx, a jego komparatorem

	Relugoliks	Leuprorelina	Różnica kosztów [PLN]
Roczny koszt terapii [PLN]		2 231,12	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz od Analityków:

Wyżej przedstawiony koszt rocznej terapii dla produktu leczniczego Orgovyx został oszacowany dla pierwszego roku przyjmowania leku. W kolejnych latach koszt ten [redacted], ze względu na brak dawki wysycającej.

7.3 Model farmakoekonomiczny

Nie dotyczy.

7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej leku Orgovyx w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniach 14.10.2022 i 02.11.2022 roku. Aktualizację przeprowadzono w dniu 30.12.2022. Zastosowaną w bazie strategię wyszukiwania, przedstawiono w załączniku 11.4.

²⁷ EMA, ChPL, Eligard 22,5 mg https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Eligard_22_5_mg_prosz_rozp_sporz_roztw_wstrzyk_22_5mg.pdf#:~:text=ELIGARD%2022%2C5%20mg%20mo%2C5%20by%20C4%87%20stosowany%20w%20leczeniu.gruczno%2C5%82u%20krokowego%20oraz%20miejscowo%20zaawansowa%20nego%20raka%20gruczno%2C5%82u%20krokowego [dostęp 18.02.2023].

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Orgovyx oraz relugolix, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano 4 publikacje, które odrzucono na podstawie analizy tytułów i abstraktów. W ramach wolnotekstowego przeglądu wyszukiwania na powyższych stronach nie odnaleziono analiz ekonomicznych.

7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania relugolixu we wskazaniu do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego 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 – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- 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.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14.10.2022 i 02.11.2022 roku przy zastosowaniu słów kluczowych relugolix oraz Orgovyx. Aktualizację przeprowadzono w dniu 30.12.2022. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11141 [dostęp 14.10.2022]	Do leczenia wrażliwego na hormony zaawansowanego raka prostaty	W trakcie	Proces oczekuje na rozwój. Brak informacji o dacie udostępnienia decyzji.

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/893/ [dostęp: 02.11.2022]	Zaawansowany rak prostaty, wrażliwy na hormony	W trakcie	Przewidywana data publikacji decyzji: kwiecień 2023 r.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Wielkiej Brytanii i Niemczech trwa proces refundacyjny.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, Analitycy odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Oszacowano roczny koszt leczenia dla analizowanego leku oraz komparatora refundowanego w Polsce:

- [redacted] dla Orgovyx,
- [redacted] dla leuproreliny.

[redacted] pomiędzy ocenianą technologią a komparatorem wynosi [redacted].

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono informację, o trwających procesach refundacyjnych w Niemczech i Wielkiej Brytanii.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie rejestracyjne przeprowadzone metodą otwartej próby;
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Punktami końcowym były surogaty, co uniemożliwiło przeprowadzenie oceny ekonomicznej interwencji.

8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie rejestracyjne było prowadzone w wielu ośrodkach, w tym w Polsce (5 ośrodków).
- Pacjenci rasy białej włączeni do badania stanowili 68,4%, pacjenci rasy azjatyckiej stanowili 21,3%, a czarnej 4,9%.

8.3 Niepewność dodatkowych danych

Oszacowanie populacji docelowej w Polsce jest prawdopodobnie zawyżone i należy je traktować, jako wariant maksymalny.

8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Koszt terapii lekiem Orgovyx oszacowano na [redacted] rocznie na jednego pacjenta, natomiast koszt komparatora na [redacted].
- Koszt w pierwszym roku stosowania leku Orgovyx, jest [redacted] w porównaniu do kosztów w kolejnych latach. Wynika to z potrzeby podania dawki wysycającej w pierwszym dniu stosowania leku Orgovyx.
- Terapia lekiem Orgovyx miałaby charakter ciągły, stąd spodziewana byłaby kumulacja pacjentów w kolejnych latach oraz wzrost wydatków.

8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6 Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DECELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1 Populacja docelowa

Osoby dorosłe, u których zdiagnozowano zaawansowaną postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

9.2 Wskaźniki oceny efektywności

- Śmiertelność: przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – wskaźnik definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny;
- Jakość życia: ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*, HRQoL) wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- Inne punkty końcowe:
 - Wskaźnik trwałej kastracji [Ramy czasowe: Od tygodnia 5 Dzień 1 (Dzień 29) do Tygodnia 49 Dzień 1 (Dzień 337)];
 - Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 1. dnia 4.;
 - Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu od <50 ng/dl przed podaniem w tygodniu 3. dnia 1.;
 - Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA w tygodniu 3. dnia 1., a następnie z potwierdzeniem w tygodniu 5. dnia 1.;
 - Głęboka kastracja zdefiniowana jako skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do <20 ng/dl przed dawkowaniem w tygodniu 3, dzień 1.;
 - Poziom FSH w tygodniu 25., dzień 1.;
 - Przeżycie wolne od oporności na kastrację w ciągu 48 tygodni u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami lub bez;
 - Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu testosteronu do >280 ng/dl przy 90-dniowej obserwacji u około 150 pacjentów, którzy ukończyli 48. tygodniowy schemat leczenia i nie planują rozpoczęcia alternatywnej terapii deprivacji androgenowej w ciągu następnych 12 tygodni.

9.3 Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie;
- Oczekiwany wskaźnik trwałej kastracji [%]: 96,7;
- Oczekiwany wskaźnik kastracji w dniu 4. [%]: 56,04;
- Oczekiwany wskaźnik kastracji w dniu 15. [%]: 98,71;
- Oczekiwany wskaźnik głębokiej kastracji [%]: 78,38;
- Oczekiwany poziom FSH [IU/L]: 1,72.

10 PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne

C27002	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02083185 [dostęp 11.10.2022].
C27003	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135445 [dostęp 11.10.2022].
MVT-601-3201	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085095 [dostęp 11.10.2022].
Shore 2020	N.D. Shore et al., <i>Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer</i> , 29 May 2020 [dostęp 05.01.2023].
TB-AK160108	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141659 [dostęp 11.10.2022].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EAU 2022	European Association of Urology, Guidelines on Prostate Cancer, https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf [dostęp 19.10.2022].
ESMO 2020	Parker C. et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann. Oncol.</i> 2020, 31 (9), https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/prostate-cancer [dostęp 14.10.2023].
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, Relugolix, https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=relugolix [dostęp 21.12.2022].
G-BA 2022	Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2022, Niemcy, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/893/ [dostęp: 02.11.2022].
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer. Version 1.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [dostęp 21.10.2022].
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11141 [dostęp 14.10.2022].
PTOK 2013	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych; Rak gruczołu krokowego, 2013, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowoplcioviego_20130301.pdf [dostęp 11.10.2022].
PTU 2018	Chłosta P. i in., Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, https://www.pturol.org.pl/Image/files/Nowotwo%CC%81r%20gruczo%CC%82%20krokowy.pdf [dostęp 13.10.2022].

Pozostałe publikacje

AOTMiT RP 46/2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 46/2022 z dnia 23 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/REK/2022_05_23_BP_Rekomendacja_nr_46_2022_Xtandi_publicacja_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 04.10.2022]
AOTMiT 48/2022	SRP Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/SRP/U_20_137_23052022_s_48_Xtandi_enzalutamidum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf [dostęp 04.10.2022]
AOTMiT WS.4320.1.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowania analityczne „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019_RAPORT_RGK_BIP.pdf [dostęp 17.02.2023]
Biomedtracker	https://www.biomedtracker.com/
ChPL Eligard 22,5 mg	EMA, ChPL, Eligard 22,5 mg https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Eligard_22_5mg_prosz_rozp_sporz_roztw_wstrzyk_22_5mg.pdf#:~:text=ELIGARD%202022%2C5%20mg%20mo%20C5%BCe%20by%20C4%87%20stosowany%20w%20leczeniu.gruczo%20C5%82u%20krokowego%20oraz%20miejscowo%20zaawansowanego%20raka%20gruczo%20C5%82u%20krokowego [dostęp 18.02.2023]
ChPL Orgovyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orgovyx, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf
Clinical Trials	https://clinicaltrials.gov/ [data dostępu 11.10.2022]
EPAR Orgovyx	Assesment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp 02.01.2023]
FDA (FAERS)	FDA Adverse Event Reporting System, https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a57f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp 02.01.2023]
GBD 2019	Global Burden of Disease, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp 22.12.2022]

Globocan		Global Cancer Observatory https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp 10.10.2022]
Jacklin 2021		C. Jacklin et al., "More men die with prostate cancer than because of it" - an old adage that still holds true in the 21st century, <i>Cancer Treat Res Commun.</i> , 2021;26:100225 [dostęp 23.01.2023]
Jahn 2015		J.L. Jahn, E.L. Giovannucci, M.J. Stampfer, <i>The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era</i> . <i>International journal of cancer</i> , 2015, 137(12), 2795–2802. https://doi.org/10.1002/ijc.29408 [dostęp 23.01.2023].
KOMPAS 2020		KOMPAS, Raport dotyczący niezbędnego wolumenu i rodzaju świadczeń zdrowotnych w zakresie wybranych chorób onkologicznych - rak gruczołu krokowego (<i>materiał stanowiący realizację części II Umowy nr 4/2019s9/DAS/EFS/MS/1163/2019/39 z dnia 20 marca 2019 roku</i>), AOTMiT, 2020
KRN – Rak gruczołu krokowego		Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN, http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/#t [dostęp 11.10.2022]
KRN – Raporty		Krajowy Rejestr Nowotworów, KRN https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp 10.10.2022]
NFZ, Aktualności Centrali		Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ, Aktualności Centrali https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/nfz-zmienil-plan-finansowy-wiekszy-ryczalt-dla-szpitali-wiecej-srodkow-na-opieke-paliatywna-i-hospicyjna.8336.html [dostęp 21.02.2023]
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022		Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 22.12.2022]
Rosenberg 2010		M.T. Rosenberg et al., <i>Biology and natural history of prostate cancer and the role of chemoprevention</i> , <i>Int J Clin Pract</i> , December 2010, 64, 13, 1746–1753 [dostęp 23.01.2023]
Szczeklika, 2018		P.Gajewski (red.), <i>Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2018, s. 2339–2241.
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa [dostęp 02.01.2023].
VigiAccess		WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp 02.01.2023]
Zarządzenie 1/2022/DSOZ	Nr	Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [dostęp 3.01.2023]

11 ZAŁĄCZNIKI

11.1 EPAR Orgovyx - wybrane fragmenty

Disease or condition

The applied indication for Orgovyx (relugolix) is: “Orgovyx is a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist indicated for the treatment of adult patients with advanced prostate cancer.”

‘Advanced’ prostate cancer is generally regarded to be cancer that has spread from the prostate to other parts of the body, i.e. metastasized disease (including non-regional lymph node metastasis), and that is beyond curation. ‘Locally advanced’ prostate cancer, in contrast, is defined as ‘cT3-4 or cN+’, i.e. disease where the tumour extends through the prostatic capsule (T3) or is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles (T4); and disease with regional lymph node metastasis (N+). Patients with locally advanced prostate cancer normally are treated with curative intent (2021 EAU Guidelines on prostate cancer; 2020 ESMO Prostate cancer guidelines).

Epidemiology

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide, with over 1.2 million cases and 358,000 deaths annually (Bray et al. 2018). While prostate cancer remains largely a disease diagnosed in men over 65 years of age, screening (based on serum levels of prostate-specific antigen [PSA]) has increased the rate of diagnosis among men in their 40s and 50s (Kimura and Egawa 2018).

Genetic and acquired factors (age, ethnicity, and possibly dietary) are the most important known prostate cancer risk factors (Rawla 2019). Overall survival rates in localized disease are very high, but these rates decrease dramatically for advanced and metastatic disease, with a 5-year survival rate ranging from 26% to 30% (Steele et al. 2017; Ritch and Cookson 2018). Patients with metastatic prostate cancer have a high risk of life-threatening complications that increase with time, including skeletal-related events such as spinal cord compression, vertebral collapse, and pathological fractures (Auclerc et al. 2000; McMurtry and McMurtry 2003). Furthermore, patients with advanced prostate cancer are at a significantly higher risk of cardiovascular disease than men of the same age without prostate cancer (Keating et al. 2010a; Moustsen et al. 2019). Patients with prostate cancer without androgen deprivation therapy (ADT) exposure have a baseline higher risk of developing cardiovascular disease and this risk has been shown to increase with the use of GnRH receptor agonists (Keating et al. 2010b). Improvement in treatment and earlier diagnosis with PSA testing have resulted in fewer patients dying from prostate cancer and instead, patients with prostate cancer have a higher risk of non-cancer related mortality. Cardiovascular disease is the most common non cancer cause of death for men with prostate cancer (Satariano et al. 1998; Bhatia et al. 2016).

Biologic features

Already in 1941, Huggins and Hodges proposed that prostate cancer growth was driven by androgens after observing the benefits of castration in men with prostate cancer (Huggins et al. 1941). Today, evidence-based treatment guidelines recommend androgen deprivation therapy (ADT) with medical castration for the treatment of patients with prostate cancer if they are deemed to have advanced disease, are at significant risk of progressive disease and/or death, or in combination with radiotherapy for intermediate- or high-risk localized disease (Parker et al. 2015; Mottet et al. 2017; Mohler and Antonarakis 2019).

Understanding the physiologic control of testosterone secretion is the basis for the justification of the use of GnRH receptor agonists or antagonists to cause medical androgen deprivation.

Endogenous GnRH secreted from the hypothalamus binds to GnRH receptors located on gonadotropin neurons in the anterior pituitary, stimulating synthesis and secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) from the anterior pituitary. Both LH and FSH act on receptors in the testes. Luteinizing hormone acts on the Leydig cells to increase testosterone production from cholesterol. Testosterone self-regulates its secretion by providing negative feedback. High testosterone concentrations in the blood lead the hypothalamus to suppress GnRH secretion and make the anterior pituitary less responsive to stimulation by GnRH.

When the GnRH pathway was initially discovered, development of an antagonist proved difficult (Crawford and Hou 2009). GnRH agonists (e.g., leuprolide) became the mainstay of medical androgen deprivation once it was understood that chronic stimulation of the pathway resulted in desensitization and down regulation of the LH gonadal axis (McLeod 2003; Sharifi et al. 2005). Therefore, GnRH agonists initially stimulate the release of LH and FSH. Continuous stimulation leads to desensitization and subsequent suppression of LH and, to a lesser extent, FSH release. The decrease in LH results in a marked reduction of systemic testosterone concentrations.

One major disadvantage of using an agonist to suppress testosterone is the initial stimulation (flare) of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis that occurs prior to desensitization, lasting 1 to 3 weeks. This results in a rise in LH, a testosterone surge and, in some patients, an increase in clinical symptoms including bone pain, spinal cord compression, pathologic fracture, bladder outlet obstruction, and even death (Oh et al. 2010; Eligard USPI 2019; Eligard SmPC 2020). Estimated rates of clinical disease flare associated with GnRH receptor agonists range between 4% and 63% (Mahler 1993; Bublely 2001). The initial clinical flare response may be managed with simultaneous antiandrogen administration, such as bicalutamide (Thompson 2001), often called combined androgen blockade. However, use of bicalutamide has been associated with hepatotoxicity (requiring monitoring of serum transaminase levels) and gynecomastia (Casodex SmPC 2020; Casodex USPI 2017).

Men with prostate cancer have a baseline higher risk of developing cardiovascular disease, and this risk increases with the use of GnRH receptor agonists (Keating et al. 2010b). Studies have also found a higher risk of major cardiovascular events in patients with prostate cancer treated with GnRH receptor agonists compared with GnRH receptor antagonists, particularly in men with pre-existing cardiovascular disease (Saigal et al. 2007; Margel et al. 2019), and a multidisciplinary task force that provided scientific advice on the topic (Levine et al. 2010).

Degarelix (Firmagon) is currently the only GnRH antagonist approved for the treatment of prostate cancer. Degarelix, administered by monthly depot injection, achieves medical castration and a PSA response within the first 1 to 2 weeks of administration with no initial agonist activity and no clinical flare (Firmagon SmPC; Firmagon USPI 2020), and therefore, does not require combined androgen blockade. Use of degarelix in the clinical setting has been limited likely due to the rate of injection site reactions (44%) with monthly injections, which is significantly higher than that with leuprolide (< 1%) administered every 3 to 6 months (Sciarra et al. 2016). Degarelix requires a large injection volume (4 mL) compared with leuprolide (0.375 mL for the 22.5 mg 3 month depot injection) (Doehn 2009). Regarding cardiovascular risks, the Firmagon SmPC carries a general warning and precaution for cardiovascular risk associated with androgen deprivation therapy without specific cardiovascular risk associated with degarelix (Firmagon SmPC).

Current androgen deprivation therapy (ADT) options, including GnRH receptor agonists and degarelix, are only available in injectable depot formulations and testosterone suppression may persist for months following discontinuation of therapy, prolonging the safety concerns and symptoms associated with therapy (Nascimento et al. 2019). The probability and time to return of serum testosterone concentrations to greater than castrate levels are highly variable and can depend on a number of factors, including ADT duration and the patient's age (Bong et al. 2008). Persistently low testosterone concentrations are associated with a wide variety of adverse events, and an additional disadvantage of this protracted or even failed return of testosterone concentrations to above castrate levels with injectable depot formulations, is the inability to stop the treatment effect rapidly.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Clinical manifestations of prostate cancer are frequently absent at the time of diagnosis. The clinical behaviour of prostate cancer ranges from a screen detected asymptomatic, microscopic, well differentiated tumour that may never become clinically significant to the rarer screen detected or clinically symptomatic aggressive, high-grade cancer that causes metastases, morbidity, and death. At the time of diagnosis, 78 percent of patients have localized cancer, regional lymph node involvement is present in 12 percent, and 6 percent have distant metastases (UpToDate, accessed 12-Apr-2021).

Population-based PSA screening of men for prostate cancer reduces prostate cancer mortality at the expense of overdiagnosis and overtreatment and is not recommended (2020 ESMO Prostate cancer guidelines).

Management

If prostate cancer is diagnosed at a stage where it is confined to the prostate gland, it is generally treated by active surveillance, surgical prostatectomy, or with radiation. Often, prostatectomy or radiation is successful in curing men of their disease (Widmark et al. 2009; Bill-Axelson et al. 2011; Warde et al. 2011). Men whose disease progresses after prostatectomy or radiation are defined as having advanced prostate cancer. In the past, advanced prostate cancer was defined as disease that has metastasized beyond the prostate and pelvic lymph nodes and was considered incurable (Crawford 1994). Accumulated research and evidence have expanded the definition of advanced prostate cancer to encompass patients with significant risk of disease progression and/or death (Moul et al. 2000; D'Amico et al. 2003). Prostate-specific antigen relapse represents the earliest sign of advanced disease and is an indication of residual tumour (Yu et al. 1995; Pound et al. 1997). Approximately 40% of men who receive localized treatment will experience PSA relapse, or rising PSA levels after initial therapy, and represent the most common form of advanced prostate cancer (Moul 2000; Moul et al. 2002, 2004).

ADT with radiotherapy is established as an appropriate and effective treatment option for most men with newly diagnosed intermediate- and high-risk prostate cancer (NCCN 2020). Both the European and United States (US) clinical practice guidelines suggest that 4 to 6 months of ADT may be sufficient for patients with intermediate-risk

disease, whereas patients with high-risk advanced, localized disease are more likely to benefit from prolonged neoadjuvant/adjuvant ADT (18 to 36 months) with radiotherapy (Parker et al. 2015; Mottet et al. 2017; Bekelman et al. 2018; Sanda et al. 2018; Mohler and Antonarakis 2019). Meta-analyses have shown benefit from both short and long courses of ADT (Bria et al. 2009; Schmidt-Hansen et al. 2014).

ADT is the foundational therapy for the treatment of patients with advanced prostate cancer (Parker et al. 2015; Attard et al. 2016). Additionally, when there is progression of the disease, ADT remains the backbone of treatment to which other treatment options are added (Mohler and Antonarakis 2019).

Therefore, in patients with advanced prostate cancer, treatment is usually continued upon development of non-metastatic and metastatic castration-resistant prostate cancer (Mohler and Antonarakis 2019).

Current, standard of care treatment with GnRH receptor agonists has known limitations, including an initial surge in testosterone with risk of clinical flare, increased risk of cardiovascular events, injection site reactions, and slow recovery of testosterone after discontinuation of treatment (depot formulation), among others. An injectable GnRH antagonist, degarelix, is approved for use but is only available as a monthly depot injection and is associated with a high frequency of injection site reactions and slow recovery of testosterone after discontinuation of treatment. Therefore, there is a need for improved treatment options for prostate cancer. Relugolix (previously known as TAK-385, T1331285, RVT-601, and MVT-601) is the first oral, nonpeptide, GnRH receptor antagonist developed for the treatment of patients with advanced prostate cancer. It has, indeed, been stated in scientific literature that the potential benefits of a daily-dosed oral agent could be multiple: ADT without an injectable depot (1) offers a more patient-friendly alternative with limited health care provider visits or procedures and no risk of local site reactions; (2) allows more flexible dosing and an option for prompt cessation of treatment due to intolerance or treatment-related side effects; and (3) eliminates the need for a lead-in antiandrogen to counteract potential testosterone flare induced with LHRH agonist-based treatments (Sachdev et al. Eur Urol. 2020). However, oral ADT is not without its own drawbacks. Depot formulation can offer reliable, sustained plasma delivery without reliance on patient adherence, interactions with other oral medications, or gastrointestinal absorption. The bothersome side-effect profile of ADT may lead to earlier cessation or interruption of oral therapy by patients. Furthermore, while in studies good adherence to oral dosing of medications may be shown, real-life compliance to long-term daily dosing is likely to be less optimal. Lastly, it is unclear if more rapid testosterone recovery would make the drug effect of the same nominal duration as in trials using GnRH agonist depot injection-based treatment (Sachdev et al. Eur Urol. 2020), and a shorter duration of testosterone suppression with relugolix (due to faster testosterone recovery) could lead to undertreatment given that cancer control has been associated with the duration of testosterone suppression (Mahal et al. Eur Urol. 2020). In conclusion, whereas there is perhaps not a high unmet medical need for an oral formulation of a GnRH receptor agonist, it can be considered a valuable addition to the treatment armamentarium for advanced hormone-dependent prostate cancer.

11.2 Strategia wyszukiwania

Tabela 25. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Orgovyx w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Orgovyx OR relugolix	111
#2	advanced prostate cancer OR advanced prostatic cancer	2 504
#3	#1 AND #2	25

Zródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Orgovyx w bazie Library Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 010 769
#2	Orgovyx OR relugolix	89
#3	advanced prostate cancer OR advanced prostatic cancer	21 789
#4	#1 AND #2 AND #3	11

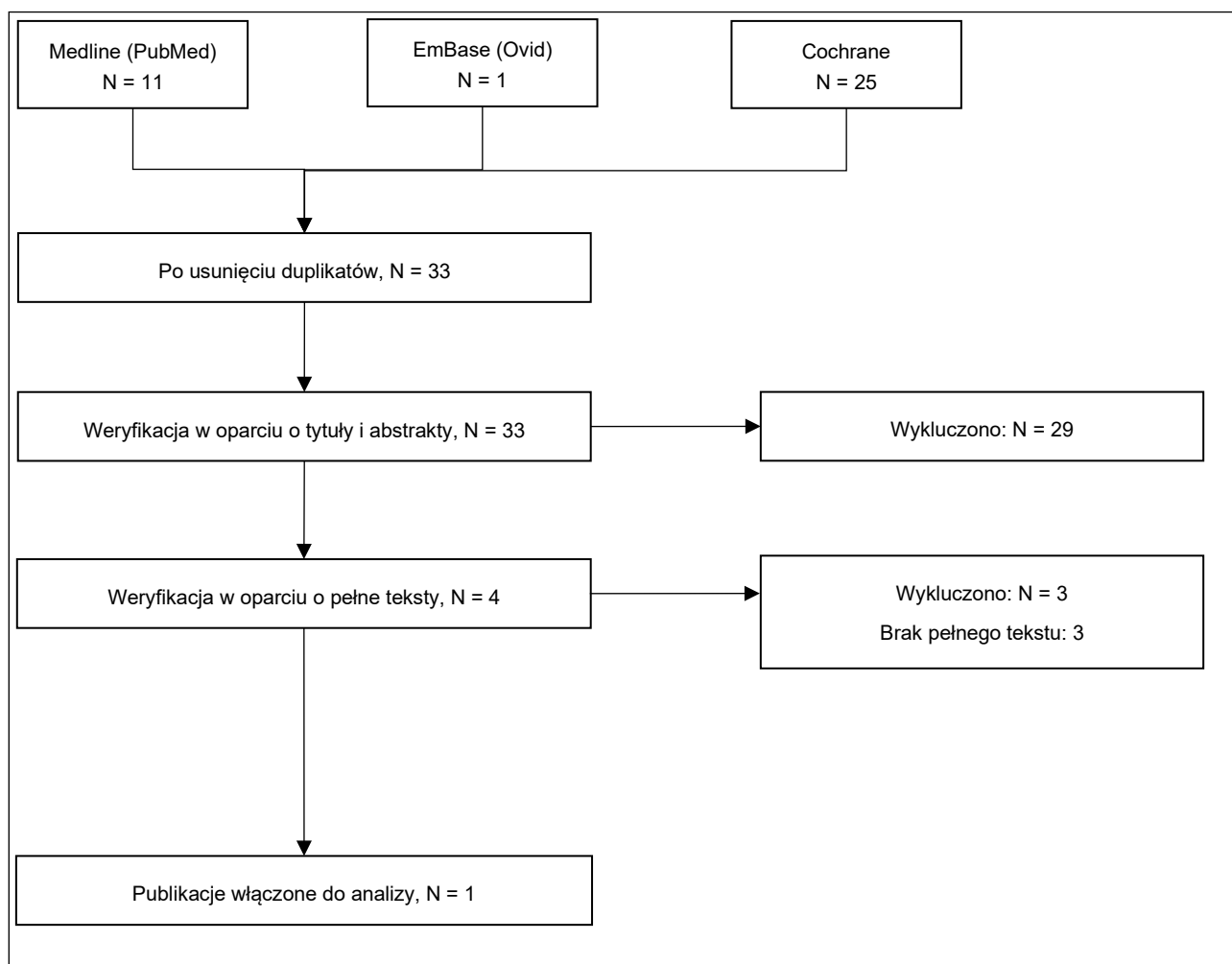
Zródło: opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Orgovyx w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2023)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	randomized controlled trial.af.	1 001 182
#2	controlled clinical trial.af.	495 976
#3	(Orgovyx OR relugolix).af.	274
#4	(Prostate cancer OR prostatic cancer).af.	276 617
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

11.3 Diagram selekcji publikacji



Rysunek 7. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Orgovyx

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

11.4 Strategia wyszukiwania analiz HTA

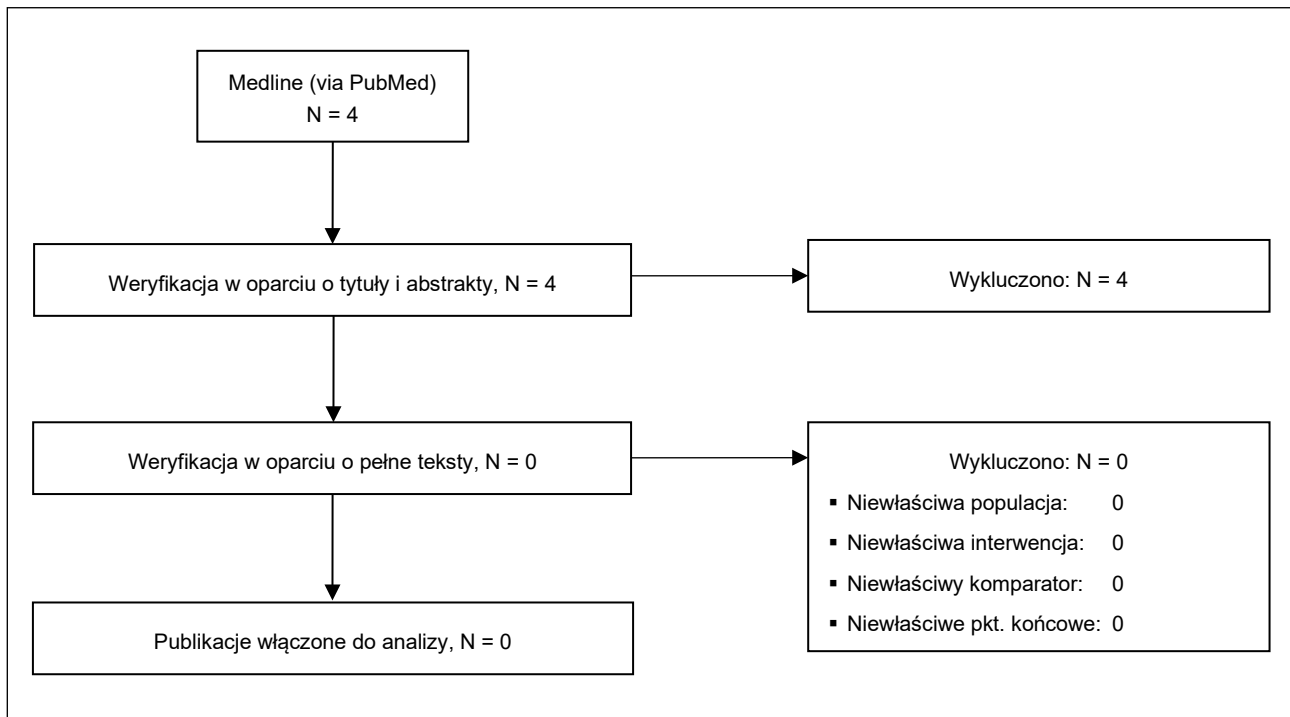
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla leku Orgovyx [data ostatniego wyszukiwania 03.01.2023]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter])	1 529 826
#2	((orgovyx) OR (relugolix)) AND (english[Filter])	88

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	#1 AND #2	4

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

11.5 Diagram selekcji publikacji dotyczących analiz HTA



Rysunek 8. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Orgovox

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.