

Warszawa, dn. 28 lipca 2023 r.

**Szanowny Pan**  
**dr n. med. Roman Topór- Mądry**  
Prezes Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Orgovyx (relugoliks)**, w ramach listy aptecznej „**Leczenie zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego**”; znak sprawy: PLR.4500.414.2023.3.MKO; 05.06.2023

*Szanowny Panie Prezesie,*

w odpowiedzi na pismo otrzymane 6 lipca 2023 roku, znak OT.423.0.12.2023.12.MR w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Orgovyx (relugoliks), tabletki powlekane, 120 mg, 30, tabl., GTIN: 05055565785270;**

w ramach listy aptecznej: „Leczenie zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74 z późn. zm.) Accord Healthcare S.L.U., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR dot. analizy HTA dla leku Orgovyx®.

#### **I. w ramach analizy klinicznej (AKL):**

**Uwaga 1:** AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Opis problemu zdrowotnego zawarty w analizach nie uwzględnia współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku. Przedstawiono jedynie dane dot. zapadalności dla rozpoznania rak gruczołu krokowego (populacja szersza od wnioskowanej).

#### **Odpowiedź 1.**

W *Analizie problemu decyzyjnego* (APD) przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne dla raka gruczołu krokowego w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów. Nie odnaleziono informacji dotyczącej wskaźników epidemiologicznych dla populacji ograniczonej do zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego, dlatego szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część raportu dla produktu leczniczego Orgovyx®.

Dodatkowo, w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* (APD) dokonano aktualizacji rozdziału dotyczącego opisu wytycznych klinicznych, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych informacji.

**Uwaga 2:** Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono pełnej charakterystyki grupy osób badanych z badania C27003 i C27002 w kontekście informacji zamieszczonych na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)<sup>1</sup>.

#### **Odpowiedź 2.**

Informacje zamieszczone na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) cechuje niższa wiarygodność niż recenzowane publikacje pełnotekstowe, w oparciu o które przedstawiono dane demograficzne chorych z badania C27003 (publikacja *Dearnaley 2020*) i C27002 (dokument *EMA EPAR 2022*).

---

<sup>1</sup> C27003: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02135445?view=results> [dostęp: 05.07.2023 r.] i C27002: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02083185> [dostęp: 05.07.2023 r.].

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Zgodnie z PICOS w przypadku baz dodatkowych do analizy włączano wyłącznie dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Analityków Agencji, charakterystyki badań zostały uzupełnione o wskazane dane.

**Uwaga 3:** Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach parametrów podlegających ocenie w badaniu nie opisano czasu do progresji prostaty (ang. *Time to PSA progression per Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*). Jednocześnie należy wskazać, że w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego w postaci krzywych Kaplana-Meiera bez wskazania źródła tych wyników. Wyniki te należy także opisać w ramach AKL.

### **Odpowiedź 3.**

W Analizie klinicznej dokonano uzupełnienia o wyniki dla czasu do progresji PSA (ang. *Time to PSA progression per Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*).

W analizie ekonomicznej dane w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla punktu końcowego dotyczącego czasu do progresji PSA pochodzą z badania HERO i stanowią dane dostarczone przez Wnioskodawcę. W analizie klinicznej i ekonomicznej źródło opisane jako „Dane dostarczone przez Wnioskodawcę” zostało przedłożone wraz z zaktualizowanymi analizami

**Uwaga 4:** Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3 zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dot. jakości życia badania HERO w formie tabelarycznej<sup>2</sup>.

Dodatkowo w rozdz. 3.10 „Analiza statystyczna i interpretacja wyników” AKL Wnioskodawcy wskazano, iż parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. Nie oszacowano parametrów dot.

---

<sup>2</sup> Wyniki przedstawiono m.in. na stronie: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03085095> [dostęp: 05.07.2023 r.].

różnicy efektu dla punktu końcowego: skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu oraz dla parametrów przedstawionych w tabelach nr 23, 25 i 26.

#### **Odpowiedź 4.**

Informacje zamieszczone na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) cechuje niższa wiarygodność niż recenzowane publikacje pełnotekstowe, w oparciu o które przedstawiono wyniki dot. jakości życia z badania *HERO* (dokument *EMA EPAR 2022*).

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Zgodnie z PICOS w przypadku baz dodatkowych do analizy włączano wyłącznie dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji *Analiza kliniczna* została uzupełniona o wskazane dane.

Skumulowane prawdopodobieństwo trwałej supresji testosteronu nie stanowi parametru dychotomicznego. Są to dane oszacowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera z przedziałem ufności obliczonym przy użyciu wykładniczego wzoru Greenwooda poprzez transformację funkcji log-log przeżycia. W związku z powyższym wyznaczenie parametru RD oraz NNT dla takich danych jest niewłaściwe i niezasadne. Z kolei w tabelach nr 23, 25 i 26 przedstawiono mediany wraz z podanymi wartościami IQR lub zakresem. Mediana jest wartością środkową zbioru, nie jest ona wartością dychotomiczną i podobnie jak w przypadku danych powyżej obliczenie RD i NNT również nie jest zasadne.

#### **II. w ramach analizy ekonomicznej (AE):**

**Uwaga 1:** Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE nie uwzględniono kosztów i wyników zdrowotnych związanych z występowaniem biegunek i nadmiernej potliwości - istotna statystycznie różnica odnotowana w badaniu *HERO* na podstawie tabeli nr 32. „Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia” AKL Wnioskodawcy.

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE nie uwzględniono kosztów i wyników zdrowotnych związanych z występowaniem rumienia w miejscu wstrzyknięcia i zwiększonego stężenie ALT - istotna

statystycznie różnica odnotowana w badaniu C27003 na podstawie tabeli nr 36. „Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia” AKL Wnioskodawcy.

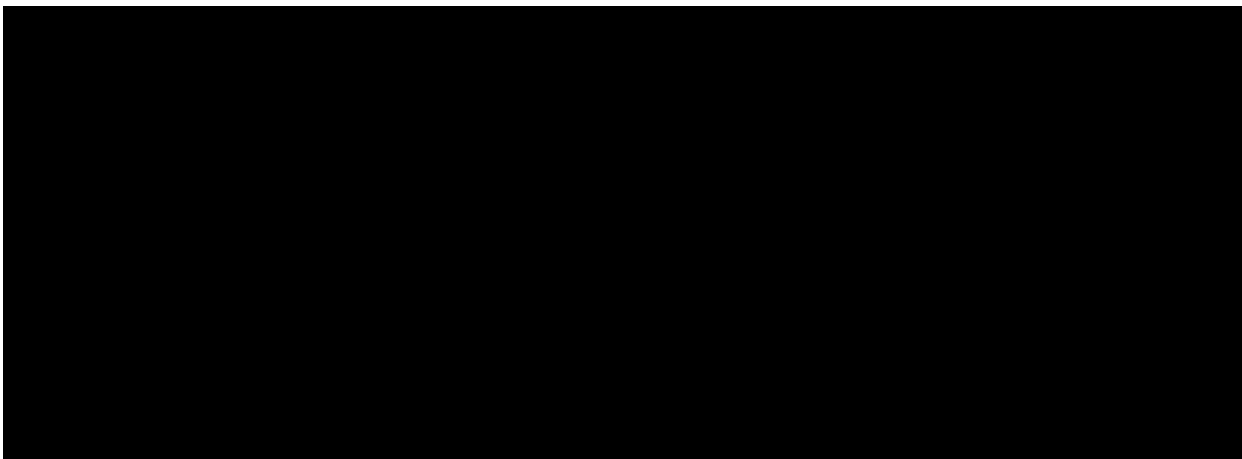
Dodatkowo: W AE wskazano, iż: [REDACTED]

[REDACTED] Czy prawidłowa wartość dla tego parametru nie powinna wynosić 0,46 (zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 6.4.1. „Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE” AKL Wnioskodawcy)?

**Odpowiedź 1.**

W ramach analizy ekonomicznej (AE) uwzględniono zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Zgodnie z analizą kliniczną (AKL) wszystkie zgłoszone przypadki biegunki miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopień), żaden chory nie został wycofany z udziału w badaniu z powodu biegunki. W przypadku nadmiernej potliwości nie rozróżniono stopnia nasilenia tego zdarzenia niepożądanego. Ponadto rumień w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększone stężenie ALT o nasileniu co najmniej 3. stopnia nie wystąpiły u żadnego chorego z obu porównywanych ramion leczenia w badaniu. Tym samym uwzględnienie powyższych zdarzeń niepożądanych w analizie ekonomicznej (AE) jest niezasadne.

[REDACTED]



**Uwaga 2:** W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust.9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: [redacted]  
[redacted]

Odpowiedź 2.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

---

3 [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

### III. w ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

**Uwaga 1:** Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach szacunków liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono dane dot. liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego rok do roku.

Należałoby uwzględnić zjawisko kumulowania się pacjentów w kolejnych latach i/lub dane dot. chorobowości.

#### **Odpowiedź 1.**

Oszacowanie liczebności pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana obejmuje chorych na zaawansowaną postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Z racji dostępności dużej liczby terapii oraz progresji choroby przepływ chorych pomiędzy różnymi terapiami i stanami leczenia następuje w sposób ciągły. Tym samym należy uznać, iż chorzy ci nie kumulują się, miałyby to miejsce w sytuacji gdy występowałaby ograniczona liczba terapii, wówczas chorzy czekali na progresję choroby aby otrzymać leczenie dopiero w gorszym stanie zdrowia. Ponadto w raporcie HTA dla produktu Xtandi we wskazaniu hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, ocenianym przez AOTMiT w 2022 roku również uwzględniono wyłącznie nowych chorych.

**Uwaga 2:** Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

przyjęty horyzont nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

#### **Odpowiedź 2.**

Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją wydawana jest na 2 lata. Tym samym należy uznać, iż długość horyzontu czasowego uwzględniona w analizie wpływu na budżet (AWB) jest właściwa.

**Uwaga 3:** Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§6 ust. 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:



[Redacted text block]

Odpowiedź 3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

IV. w ramach wskazanych źródeł danych:

Uwaga 1: Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AKL opisano dwa przeglądy systematyczne otrzymane od Wnioskodawcy. Agencja prosi o wskazanie imion i nazwisk autorów niepublikowanych przeglądów oraz o przekazanie ww. danych celem weryfikacji.

Agencji prosi także o przedłożenie „Dane dostarczone przez Wnioskodawcę”, na podstawie których określono wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu oraz dane dot. przerwania leczenia ADT w każdym z 3-miesięcznych cykli modelu, które określono na podstawie danych dostarczonych przez Wnioskodawcę celem ich weryfikacji, a także wszelkich pozostałych nieopublikowanych danych dostarczonych przez Wnioskodawcę celem ich weryfikacji.

#### **Odpowiedź 1.**

Materiały zawierające brakujące informacje zostały dołączone wraz z zaktualizowanymi analizami. Przeglądy systematyczne [REDACTED].

Dodatkowo w ramach aktualizacji opisano najnowsze wytyczne kliniczne.