



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Orgovyx (relugoliks), tabletki powlekane, 120 mg, 30, tabl., GTIN: 05055565785270; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń za odpłatnością ryczałtową, w odrębnej grupie limitowej.

## Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Do czynników ryzyka zachorowania zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną.

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2019 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności 13,8/100 000 (5618 zgonów - 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż.

W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70–85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50–75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej (zwykle po 18–36 mies.). Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – 3–5 lat lub dłużej.

## Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano terapie deprivacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT): degarelik্স lub leuprorelina lub goserelina lub tryptorelina.

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Orgovyx zawiera relugoliks.

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.

Produkt leczniczy Orgovyx jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Wnioskowane wskazanie dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań na dzień wydania decyzji.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Populację docelową analizy stanowi dorośli mężczyźni chorzy na zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).

Włączono następujące badania:

- HERO – randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo relugolixu (REL) względem leuproreliny (LEU);
- C27002 – randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo REL względem LEU;
- C27003 – randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo REL względem degarelikxu (DEG).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu HERO była: trwała supresja testosteronu (<50 ng/dl) w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia. Oceniano również m.in.: odpowiedź PSA, jakość życia i przeżycie całkowite (OS).

Ryzyko błędu systematycznego w ww. badaniach, wg skali opisowej Cochrane, oceniono jako niskie w większości domen. Wysokie ryzyko wskazuje się natomiast w przypadku „Zaślepienia uczestników badania oraz badaczy” (badania otwarte).

W analizie uwzględniono także przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa relugolixu z degareliksem (Motlagh 2022). Wg skali AMSTAR 2 opracowanie charakteryzuje się bardzo niską jakością.

Do analizy klinicznej włączono ponadto dane przekazane od wnioskodawcy

### Skuteczność

#### REL względem LEU

Wykazano znamienne przewagę leczenia REL w porównaniu z LEU w zakresie trwałej supresji testosteronu (odsetki odpowiednio: 96,7% [95% CI: 94,9; 97,9] i 88,8% [95% CI: 84,6; 91,8]).

Pozostałe oceniane w badaniu punkty końcowe dotyczące supresji testosteronu także wskazywały przewagę REL nad LEU.

Odpowiedź w zakresie PSA, zdefiniowaną jako redukcję PSA o >50%, w 15. dniu badania z potwierdzeniem w 29. dniu, wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej REL w porównaniu do grupy stosującej LEU (odsetki odpowiednio 79,4% vs 19,8%; OR=15,63 [11,11; 21,98]).

Wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 i EuroQoL EQ-5D-5L były podobne w obu badanych grupach.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HERO).

#### REL względem DEG

Nie wykazano znamiennej przewagi leczenia REL w porównaniu z DEG w zakresie supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl oraz do poziomu <20 ng/dl) w 24. tygodniu obserwacji.

Wyniki dotyczące oceny jakości życia wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 były podobne w obu badanych grupach (C27003).

Wyniki metaanalizy wskazują, że relugoliks, doustny antagonistą GnRH, ma porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z degareliksem, pozajelitowym antagonistą GnRH, w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (Motlagh 2022).

#### Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianego leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Badanie HERO

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami (REL vs LEU) w zakresie częstości występowania:

- zgonów,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event, TEAE).

W grupie REL istotnie częściej niż w grupie LEU występowały:

- TEAE prowadzące do wycofania się z leczenia,
- TEAE prowadzące do wstrzymania leczenia.

W grupie REL istotnie rzadziej niż w grupie LEU występowało nadciśnienie.

W grupie REL w porównaniu do LEU odnotowano również istotnie statystycznie mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych dowolnego stopnia; poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular event, MACE) dowolnego stopnia ogółem; MACE dowolnego stopnia, u chorych z MACE w wywiadzie; MACE - zdarzeń naczyniowo-mózgowych oraz występowania nadmiernej potliwości.

##### Badanie C27003

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy REL a DEG w zakresie częstości występowania:

- zgonów,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- TEAE 1.-2. stopnia.

Dla pozostałych punktów związanych z TEAE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

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%).

### ChPL Orgovyx

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%).

### *Ograniczenia*

Brak porównania REL z innymi niż LEU lekami z grupy agonistów LHRH, tj. gosereliną lub tryptoreliną.

Badania HERO, C27002 i C27003 to badania otwarte.

Badania C27002 i C27003 to badania II fazy przeprowadzone na nielicznej grupie pacjentów. W badaniu C27003 oceniana populacja była węższa niż wnioskowana, natomiast badanie C27002 nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji.

Uzyskane wyniki dotyczące przewagi wnioskowanej technologii dotyczą głównie parametrów farmakodynamicznych i nie przekładają się bezpośrednio na jakość życia pacjenta.

Nie przeprowadzono porównań pośrednich względem pozostałych komparatorów.

Nie odnaleziono badań dla ocenianej interwencji przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (26 lat), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Relugoliks porównano z leuproreliną (LEU), tryptoreliną (TRP) i gosereliną (GOS).

Ponadto przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania REL i DEG.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;

- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki paliatywnej.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Oszacowany ICUR znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Żaden z testowanych scenariuszy nie prowadził do zmiany wnioskowania z analizy.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii REL w porównaniu z komparatorami wynosi [REDAKTOWANE]

#### CMA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykazały, że z perspektywy płatnika publicznego, stosowanie REL w miejsce DEG jest [REDAKTOWANE]

Oszacowana cena progowa wynosi [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Przyjęto założenia dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej interwencji względem komparatorów pomimo, że w AKL nie przedstawiono badań porównujących REL z gosereliną i tryptoreliną.

Dane ekstrapolowano na czas dłuższy niż horyzont badania.

Przyjęto takie same prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych między REL a DEG.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Orgovyx (relugoliks) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### *Ograniczenia*

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie danych KRN dotyczących zachorowań na raka gruczołu krokowego, bez uwzględnienia danych na temat chorobowości raka gruczołu krokowego.

Biorąc pod uwagę, że średni czas terapii ocenianym lekiem wynosi 2,7 roku, horyzont uwzględniony w BIA (2 lata) wydaje się niewystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

#### *Obliczenia własne*

Nie przeprowadzono.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

#### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.



## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU 2019);
- European Association of Urology (EAU 2023);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2018/2023);
- American Urological Association/Society of Urologic Oncology (AUA/SUO 2023);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020/2023);
- American Urological Association/American Society for Radiation Oncology (AUA/ASTRO 2022).

Wytyczne wskazują głównie na leczenie chirurgiczne, radioterapię i ADT (w skojarzeniu lub monoterapii).

Relugoliks wymieniono w najnowszych wytycznych (EAU 2023, ESMO 2023, NCCN 2023) jako jedną z możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendacją refundacyjną (HAS 2023).

Wskazano, że Orgovyx (relugoliks) jest opcją terapeutyczną w leczeniu pierwszego rzutu hormonozależnego raka gruczołu krokowego w zaawansowanym stadium, podobnie jak inne dostępne już leki z grupy agonistów i antagonistów GnRH, podkreślono jednak, że lek nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści w obecnej strategii terapeutycznej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Orgovyx (relugoliks) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.414.2023.3.MKO), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Orgovyx (relugoliks) w zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie oceny leku Orgovyx (relugoliks) w zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Orgovyx (relugoliks) w zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego
2. Raport nr OT.423.0.12.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Wniosek o objęcie refundacją leku Orgovyx (relugoliks) w zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego