



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Orgovyx (relugoliks)**
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
na dzień wydania decyzji
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.12.2023

Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Accord Healthcare S.L.U.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Accord Healthcare S.L.U. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Accord Healthcare S.L.U.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE. L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

ADT	terapia deprivacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AE/AEs	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AESI	zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BR	nawrót biochemiczny (ang. biochemical recurrence)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimisation analysis)
CRFS	przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację (ang. Castration Resistance Free Survival)
ICUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leków ustalona przez Światową Organizację Zdrowia
DEG	degarelik
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAU	European Association of Urology
ECOG	skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSH	hormon folikulotropowy (ang. follicle-stimulating hormone)
GnRH	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny (ang. gonadotrophin releasing hormone)
GOS	goserelina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
HSPC	hormonozależny rak gruczołu krokowego (ang. hormone-sensitive prostate cancer)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LA	miejscowo zaawansowany (ang. locally-advanced)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LEU	leuprorelina
LH	hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
mCRPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration resistant prostate cancer)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
mHSPC	przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
mITT	zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention-to-treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nmCRPC	nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Apecific Antigen)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
REL	relugoliks
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 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)
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)

SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SUO	Society of Urologic Oncology
TEAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRP	tryptorelina
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	30
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	34
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3. Komentarz Agencji	51

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	55
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	55
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	57
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	62
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2. Wyniki analizy progowej	62
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości	63
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	67
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	68
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	70
5.4. Komentarz Agencji	70
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy	72
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	73
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	74
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	75
6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy	76
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości	77
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	78
6.4. Komentarz Agencji	78
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	79
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11. Kluczowe informacje i wnioski	84
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
13. Źródła.....	92
14. Załączniki.....	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.06.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.414.2023.3.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Orgovyx (relugoliks), tabletki powlekane, 120 mg, 30, tabl., GTIN: 05055565785270;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona, Hiszpania

Wnioskodawca:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta, 08039, Barcelona, Hiszpania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.06.2023 r., znak PLR.4500.414.2023.3.MKO (data wpływu do AOTMiT 05.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.07.2023 r., znak OT.423.0.12.2023.11.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.08.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.1. Warszawa, 28.07.2023 r.
- Analiza kliniczna. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.1. Warszawa, 28.07.2023 r.
- Analiza ekonomiczna. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.0. Warszawa, 08.03.2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.0. Warszawa, 08.03.2023 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.0. Warszawa, 08.03.2023 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Orgovyx (relugoliks).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Orgovyx (relugoliks), tabletki powlekane, 120 mg, 30, tabl., GTIN: 05055565785270
Kod ATC	L02BX04 Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i powiązane leki.
Substancja czynna	relugol ks
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 zaostrzenie objawów”), obserwowanymi po rozpoczęciu leczenia analogiem GnRH. Po odstawieniu leczenia stężenia hormonów przysadkowych i gonadalnych wracają do poziomów fizjologicznych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: Produkt leczniczy Orgovyx jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
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.

Źródło: ChPL Orgovyx

Zgodnie z informacjami podanymi na stronie EMA, zarejestrowane jest także opakowanie leku Orgovyx po 90 (3x30) tabletek. https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/orgovyx-epar-all-authorised-presentations_pl.pdf [dostęp: 12.07.2023 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2022 r. (EMA). Lek objęty dodatkowym monitorowaniem.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Orgovyx jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu*	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Źródło: ChPL Orgovyx; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgovyx> [dostęp: 06.07.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Orgovyx (relugoliks) w ocenianym wskazaniu był przedmiotem oceny Agencji w ramach oceny podczas prac nad wykazem technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w 2023 r.¹ Ostatecznie lek nie został włączony do wykazu TLI z dnia 15 marca 2023 r.²

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Orgovyx (relugoliks) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

W ramach APD Wnioskodawcy wskazano, iż w ramach zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- miejscowo zaawansowanego raka, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała;
- raka z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca;
- nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek.

Wskazane powyżej kryteria choroby zaawansowanej są zgodne z kryteriami choroby zaawansowanej wskazanej w EPAR Orgovyx oraz z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego leku Orgovyx – badania HERO.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Orgovyx jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Orgovyx w ocenianym wskazaniu w ramach odrębnej grupy limitowej.

Wnioskodawca wskazuje, że leku Orgovyx nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. „Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, zbliżonych mechanizmów działania, podobnych działań terapeutycznych i podobnej skuteczności w porównaniu z leuproreliną, [redacted], a także, że lek „Orgovyx ma inną drogę podania (doustne) i postać farmaceutyczną

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023>

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/2023%2003%20031%20BP.425.1.2023%20Wykaz%20TLI.pdf [dostęp: 06.07.2023 r.]

(tabletki powlekane) niż degareliks. Związane jest to z lepszą jakością życia uzyskiwaną przez chorych leczonych relugoliksem w porównaniu z degareliksem, co potwierdzają wyniki Analizy klinicznej”.

W opinii Analityków Agencji produkt leczniczy Orgovyx jest zarejestrowany do stosowania w analogicznym wskazaniu, w którym refundowany jest produkt leczniczy Firmagon (degareliks), tj. zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego oraz cechuje się podobną skutecznością (wyniki badania C27003), tym samym dla porównania z lekiem degareliks nie są spełnione warunki wskazane w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Źródło: http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1197.nowotwor_zlosliwy_gruczolu_krokowego [dostęp: 06.07.2023 r.]

Rak gruczołu krokowego (syn. rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Epidemiologia

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. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Etiologia i patogenez

Do czynników ryzyka zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną – ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli chorował krewny 1. stopnia, i 5–11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na <10%.

Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

Podczas badania palcem przez odbytnicę można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25–35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

Przebieg naturalny

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Ocena zaawansowania

Ocenę przeprowadza się na podstawie badania palcem przez odbytnicę, USG przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography – TRUS) oraz TK jamy brzusznej i miednicy. W wybranych wypadkach można wykonać MR z cewką doodbytniczą; jest to najdokładniejsza nieinwazyjna metoda oceny zaawansowania miejscowego, zwłaszcza naciekania pęcherzyków nasiennych.

Uproszczona klasyfikacja kliniczna zaawansowania miejscowego według TNM – tab. X.G.2-1 i tab. X.G.2-2.

W przypadku planowania radykalnego leczenia operacyjnego niezbędne jest oznaczenie stężenia PSA we krwi oraz wykluczenie przerzutów odległych (RTG klatki piersiowej, scyntygrafia kośćca), zwłaszcza przy stężeniu PSA >20 ng/ml. Należy również wykonać badania morfologii krwi z rozmazem oraz czynności nerek i wątroby.

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- 1) dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml lub ocena w skali Gleasona ≥ 8 pkt, lub zaawansowanie kliniczne T2c/T3,
- 2) małego ryzyka – PSA <10 ng/ml i ocena w skali Gleasona ≤ 6 pkt oraz zaawansowanie kliniczne $\leq T2a$,
- 3) pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Leczenie

Wybór metody leczenia uzależniony jest od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. W grupie chorych o małym ryzyku jest możliwa sama aktywna obserwacja; podjęcie leczenia odracza się do czasu stwierdzenia progresji biochemicznej lub klinicznej. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego ≥ 10 lat.

Leczenie radykalne

1. Leczenie operacyjne

Prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Wykładnikiem doszczędności onkologicznej jest spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego (<0,2 ng/ml) po ~3 tyg. od operacji. Chorych ze zwiększonym stężeniem PSA lub z „dodatnimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym poddaje się uzupełniającej radioterapii lub hormonoterapii.

Powikłania prostatektomii radykalnej to: brak lub zaburzenia wzwodu, nietrzymanie moczu, zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego.

Obecnie w wielu ośrodkach urologicznych usunięcie gruczołu krokowego wykonuje się z użyciem metod małoinwazyjnych (laparoscopia; chirurgia robotowa) i uzyskuje się bardzo dobre wyniki odległe przy małej częstości powikłań.

2. Radioterapia

Stosuje się:

- 1) teleradioterapię metodą konwencjonalną lub konformalną (pozwala na podanie większych dawek promieniowania bez narażenia chorego na zwiększone ryzyko powikłań),
- 2) brachyterapię – można ją zastosować u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości.

Powikłania radioterapii to: zaburzenia wzwodu, nietrzymanie moczu, popromienne zapalenie.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia radykalnego dopuszcza się aktywną obserwację z opóźnioną hormonoterapią.

Leczenie systemowe

1. Leczenie hormonalne

Stanowi podstawową metodę leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego. Ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny.

Najprostszą formą hormonoterapii, skuteczną i obciążoną stosunkowo małym ryzykiem powikłań, jest wycięcie jąder. Wielu chorych jednak jej nie akceptuje. Alternatywę stanowi tzw. supresja farmakologiczna czynności hormonalnej za pomocą analogów GnRH (goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina), które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze–przysadka–jądra. Stałe stosowanie tych leków prowadzi po przejściowym, kilkudniowym wzroście stężenia testosteronu (co może nasilić w pierwszych dniach terapii dolegliwości chorego), do jego obniżenia do poziomu kastracyjnego.

W określonych sytuacjach (dynamiczny przebieg i występowanie objawów u chorych z masywnymi przerzutami) stosuje się też całkowitą blokadę androgenową, kojarząc analogi GnRH z antyandrogenami (flutamid, bicalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu), które blokują działanie androgenów pochodzenia nadnerczowego. Leczenie to prowadzi u prawie wszystkich chorych do przejściowej poprawy klinicznej.

Hormonoterapię u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego należy kojarzyć z chemioterapią docetakselem w pierwszej linii leczenia (warunek – nie ma przeciwwskazań do chemioterapii). Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują na większą wartość skojarzonego leczenia antyandrogenowego (kastacja w połączeniu ze stosowaniem abirateronu).

U niektórych chorych z wolnym przebiegiem choroby (gdy jedynym objawem jest zwiększone stężenie PSA we krwi) stosuje się tzw. opóźnioną hormonoterapię, rozpoczynaną dopiero z chwilą wyraźnej progresji choroby. Celem tego postępowania jest uniknięcie działań niepożądanych leczenia i zachowanie dobrej jakości życia. Nie powinno się natomiast opóźniać leczenia u chorych z przerzutami do kości, aby nie dopuścić do złamań patologicznych.

Po uzyskaniu dobrego wyniku hormonoterapię można przerwać (u chorych bez przerzutów w kościach) i wznowić w razie progresji choroby. Ta metoda przerywanej blokady androgenowej może opóźnić wystąpienie hormonooporności.

U części chorych stosuje się wyłącznie monoterapię antyandrogenem z dobrym efektem paliatywnym i małą liczbą działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny antyandrogen. W razie kolejnej progresji odstawia się lek hormonalny, co może wywołać kilkumiesięczną tzw. remisję z odstawienia.

2. Inne metody

U chorych w dobrym stanie ogólnym z opornością na kastację można zastosować chemioterapię (samą lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Inne opcje leczenia chorych na raka stercza z przerzutami opornego na kastację to:

1) abirateron – wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 i zmniejsza stężenie androgenów do poziomu niższego niż po kastacji chirurgicznej lub po zastosowaniu analogów LHRH;

2) enzalutamid, darolutamid i apalutamid – kompetywnie blokują wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, hamując przemieszczenie aktywnego receptora do jądra komórkowego oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka opornego na leczenie antyandrogenami.

U chorych z rozsiewem w kościach stosuje się bisfosfoniary (udowodnione korzyści przynosi kwas zoledronowy – zmniejsza ból oraz częstość powikłań kostnych i wydłuża czas do ich wystąpienia). Dobry efekt paliatywny przynosi także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. U chorych z rozległymi przerzutami do kości i dolegliwościami bólowymi znajduje zastosowanie systemowe podanie izotopu radioaktywnego (najskuteczniejszy rad-223). Chorzy powinni również otrzymywać właściwe leczenie przeciwbólowe.

Powikłania

1. Zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu;

Wskazanie do elektroresekcji przezcewkowej (transurethral resection of the prostate – TURP), a jeśli nie ma takiej możliwości – do wytworzenia moczowej przetoki nadłonowej.

2. Nietrzymanie moczu;

3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego;

W wyniku złamań patologicznych kręgow oraz inne powikłania kostne spowodowane przerzutami.

4. Cytopenia;

Najczęściej objaw dużego zaawansowania nowotworu z masywnym zajęciem kości (czasem jatrogenna wynikająca z popromiennych zmian w szpiku kostnym); niedokrwistość ma zazwyczaj charakter normochromiczny i normocytowy.

5. Miejscowe naciekanie zmian przerzutowych poza obręb kości;

Zdarza się stosunkowo często, prowadzi do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego oraz do powstania wyczuwalnych palpacyjnie zmian np. w obrębie żebra; stosuje się paliatywne napromienianie, które może przynieść poprawę kliniczną.

6. Zaburzenia krzepnięcia

Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego oraz nasilona fibrynoliza w wyniku zwiększonej ilości aktywatora plazminogenu w osoczu i uwalniania plazminy ze zmienionego stercza.

Monitorowanie

Chorzy poddawani hormonoterapii wymagają ścisłej obserwacji w celu wykrycia ewentualnej progresji choroby. Badania kontrolne przeprowadza się co 2–3 mies.; obejmują, oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (w tym badanie palcem przez odbytnicę), oznaczenie stężenia PSA, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia kreatyniny w surowicy oraz morfologii krwi. Badanie scyntygraficzne kośćca, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej wykonuje się ze wskazań indywidualnych.

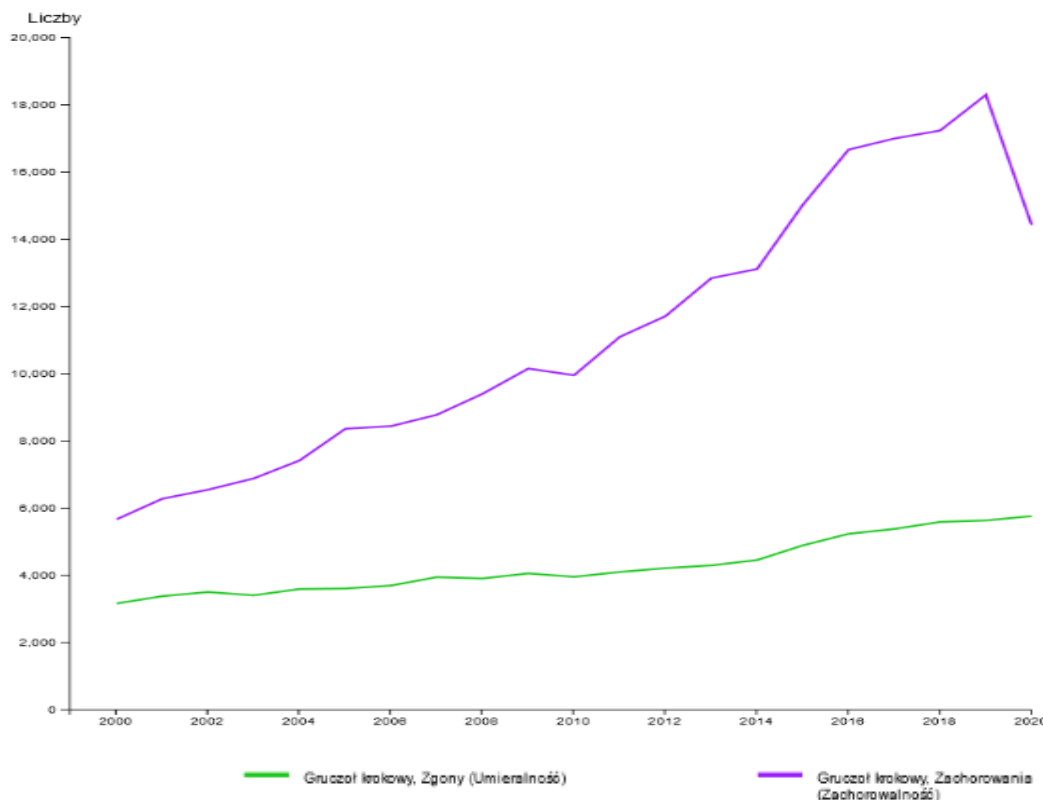
Rokowanie

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, ale 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.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego rejestru nowotworów w 2020 roku liczba zachorowań w Polsce na nowotwór gruczołu krokowego (C61) wyniosła 14 412, natomiast liczba zgonów wyniosła 5 748. W 2020 roku obserwowano spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Szczegóły przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej.



Rycina 1. Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego w latach 2000-2020 wg danych KRN

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 06.07.2023 r.]

Tabela 4. Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego w latach 2016-2020 wg danych KRN

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba zachorowań	16 650	16 982	17 219	18 279	14 412
Liczba zgonów	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 06.07.2023 r.]

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem ICD-10 C61 oraz liczby osób z rozpoznaniem ICD-61 leczonych za pomocą ADT i kosztów ponoszonych przez NFZ na finansowanie ADT. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 w latach 2018-2022 wg danych NFZ

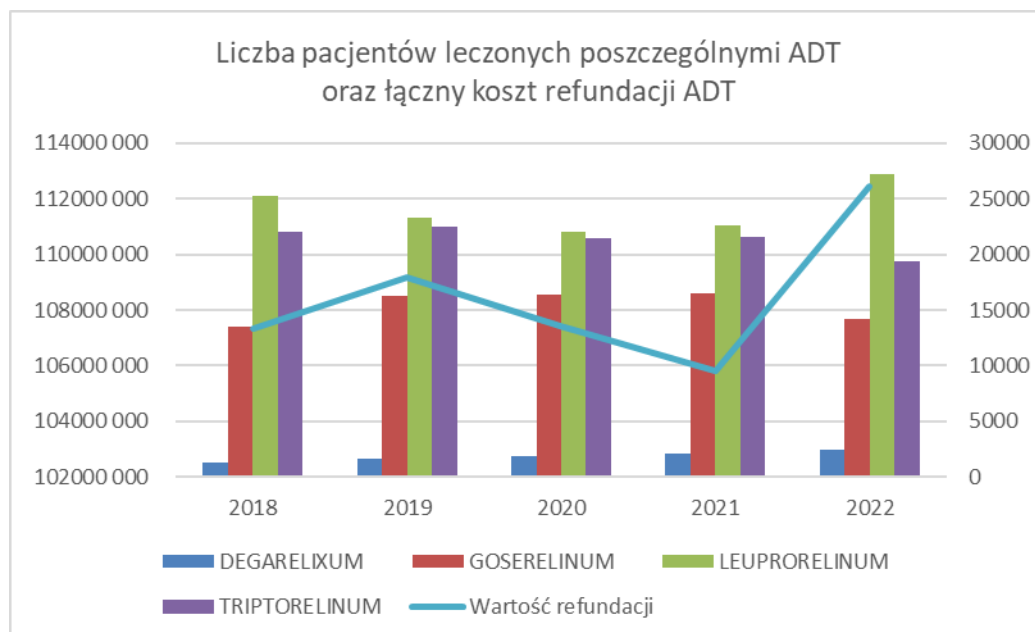
Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych mężczyzn z rozpoznaniem ICD-10 C61	132 501	142 640	143 695	150 362	150 405
Liczba pacjentów pediatrycznych (chłopców) z rozpoznaniem ICD-10 C61	24	19	14	12	7
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61	132 524	142 659	143 709	150 374	150 412

W tym miejscu analitycy Agencji pragną zwrócić uwagę, że jeden pacjent w ciągu roku sprawozdawczego ma przypisane dwie wartości wieku, co związane jest z metodyką określenia wieku pacjenta w bazie danych na podstawie daty urodzenia, numeru PESEL i daty realizacji recepty. W związku z powyższym pacjent z datą urodzin przypadającą na dzień 23 marca w przypadku sprawozdania realizacji recept przed tą datą pacjent będzie miał wiek 17 lat, po tej dacie w tym samym roku sprawozdawczym pacjent będzie miał przypisany wiek 18 lat.

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi ADT oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2022 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - DEGARELIXUM	1 321	1 677	1 883	2 080	2 413
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - GOSERELINUM	13 515	16 275	16 327	16 552	14 197
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - LEUPRORELINUM	25 221	23 290	22 005	22 553	27 154
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - TRIPTORELINUM	21 974	22 429	21 408	21 566	19 358
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – DEGARELIXUM [mln PLN]	5,43	6,13	7,64	8,48	10,41
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – GOSERELINUM [mln PLN]	19,29	23,72	24,65	24,56	22,15
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – LEUPRORELINUM [mln PLN]	46,17	42,25	39,80	37,77	47,07
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – TRIPTORELINUM [mln PLN]	36,43	37,07	35,35	35,01	32,80
Suma koszt refundacji ADT u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 [mln PLN]	107,32	109,18	107,43	105,82	112,43

W tabeli pominięto dane refundacyjne dla LEUPRORELINI ACETAS (w 2018 roku liczba pacjentów leczonych wyniosła 51; wartość refundacji wyniosła 94,3 tys. PLN).



Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi ADT oraz łączny koszt ich refundacji w latach 2018-2022 wg danych NFZ

Eksperti kliniczni

Wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji raportu nie otrzymano opinii.

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 7 lipca 2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

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

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie terapii deprivacji androgenów u pacjentów z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 9 dokumentów polskich, europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych, pochodzących z ostatnich pięciu lat.

W odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono zalecenia dot. zastosowania terapii deprivacji androgenów (ADT) w różnych połączeniach (z innymi środkami farmakologicznymi, radioterapią, leczeniem chirurgicznym). W większości dokumentów autorzy nie skupiali się na poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład ADT. Brak jest preferowanego leku zalecanego jako ADT.

Do ocenianej substancji czynnej odniesiono się w najnowszych wytycznych (opublikowanych po dacie rejestracji relugoliks): EAU 2023, ESMO 2023, NCCN 2023, gdzie wskazano, iż jest to jedna z opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania jako ADT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTU 2019 (Polska)	<p>Opracowanie dot. zmian systemowych w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego.</p> <p><u>Leczenie pierwszego rzutu</u></p> <p>Choroba wysokiego ryzyka ograniczona do narządu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z szacowaną pozostałą długością życia > 10 lat zaleca się wykonanie radykalnej prostatektomii jedynie jako element multimodalnej terapii (SR, siła rekomendacji: strong); • Zaleca się wykonanie rozszerzonej limfadenektomii (SR strong); • W trakcie limfadenektomii nie należy wykonywać badania śródoperacyjnego (tzw. „intry”) węzłów chłonnych w celu ustalenia czy przerwać, czy kontynuować dalej tę procedurę (SR strong); • W przypadku zastosowania radioterapii z pól zewnętrznych (EBRT, external-beam radiation therapy) całkowita dawka w raku wysokiego ryzyka powinna wynosić 76-78 Gy w połączeniu z zastosowaniem całkowitej deprywacji androgenowej przez okres 2-3 lat (SR strong); • U pacjentów z rakiem stercza wysokiego ryzyka ograniczonym do narządu proponuje się leczenie metodą radioterapii z pól zewnętrznych (EBRT, external-beam radiation), brachyterapii (zarówno LDR lub HDR) w kombinacji z zastosowaniem całkowitej deprywacji androgenowej przez okres 2-3 lat (SR weak); • Nie zaleca się leczenia ogniskowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (SR strong); • U bezobjawowych chorych z chorobą wysokiego ryzyka nie zaleca się stosowania deprywacji androgenowej (ADT) w monoterapii (SR strong). <p>Choroba miejscowo zaawansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wyselekcjonowanych chorych z rakiem stercza w stadium cT3b-T4 N0 lub Tx N1 zaleca się wykonanie radykalnej prostatektomii jedynie jako element multimodalnej terapii w połączeniu z wykonaniem rozszerzonej limfadenektomii (SR strong); • W trakcie limfadenektomii nie należy wykonywać badania śródoperacyjnego (tzw. „intry”) węzłów chłonnych w celu ustalenia czy przerwać, czy kontynuować dalej tę procedurę (SR strong); • U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza w stadium cN0 zaleca się przeprowadzenie radioterapii w połączeniu z długotrwałą deprywacją androgenową (ADT) przez okres 2 do 3 lat (SR strong); • Leczenie ADT w monoterapii można zalecić jedynie u zarówno bezobjawowych, jak i objawowych chorych, którzy nie chcą być poddani miejscowemu radykalnemu leczeniu oraz u których czas podwojenia PSA wynosi < 12 miesięcy lub wartość PSA > 50 ng/ml lub u których rak stercza jest nisko zróżnicowany (SR strong). <p>Adjuwantowe leczenie po radykalnej prostatektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjuwantowe leczenie powinno dotyczyć jedynie mężczyzn, u których pooperacyjna wartość PSA wynosi < 0,1 ng/ml (SR strong); • Nie zaleca się wprowadzania leczenia ADT u chorych w stadium pN0 (SR strong); • U chorych z wysokim ryzykiem wznowy miejscowej: pT3 pN0 z dodatnimi chirurgicznymi marginesami oraz/lub zajęciem pęcherzyków nasiennych zaleca się zastosowanie adjuwantowej teleradioterapii (EBRT) w czasie 6 miesięcy po zabiegu (SR strong); • Alternatywnie istnieje możliwość obserwacji klinicznej oraz biochemicznej i przeprowadzenia ratunkowej radioterapii zanim PSA przekroczy 0,5 ng/ml; • Istnieją 3 alternatywne drogi postępowania u chorych pN+ na podstawie przeprowadzonej rozszerzonej limfadenektomii (SR weak): <ol style="list-style-type: none"> 1. Zaleca się wprowadzenie adjuwantowej terapii ADT; 2. Zaleca się wprowadzenie adjuwantowej terapii ADT z dodatkową radioterapią; 3. U chorych z zajęciami ≤2 węzłami, PSA <0,1 ng/ml oraz brakiem nacieku poza węzły zaleca się obserwację. <p><u>Nieradykalne lub paliatywne leczenie pierwszego rzutu</u></p> <p>Choroba ograniczona do narządu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U bezobjawowych chorych niekwalifkujących się do miejscowego leczenia radykalnego z krótką szacowaną pozostałą długością życia zaleca się wdrożenie protokołu bacznej obserwacji, a decyzję o podjęciu nieradykalnych działań zależą od objawów i progresji choroby (LE – poziom dowodów: 1b, SR strong). <p>Choroba miejscowo zaawansowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U bezobjawowych chorych M0 niechętnych lub niekwalifikujących się do miejscowego leczenia radykalnego, u których czas podwojenia PSA wynosi > 12 miesięcy, wartość PSA < 50 ng/ml i których rak jest wysoko zróżnicowany zaleca się wprowadzenie strategii odroczonego leczenia pod postacią monoterapii ADT (LE 1b, SR strong); <p>Utrzymujący się niezerowy poziom PSA po prostatektomii radykalnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć wykonanie badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej PSMA u mężczyzn z pooperacyjnym stężeniem PSA > 0,2 ng/ml w celu wykluczenia choroby przerzutowej (SR weak); • Należy rozważyć włączenie leczenia w postaci ratunkowej radioterapii oraz dodatkowej terapii ADT u chorych, u których choroba przerzutowa nie została potwierdzona (SR weak).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie choroby przerzutowej, leczenie drugiego rzutu, leczenie paliatywne</u></p> <p>Leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U objawowych chorych M1 zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego w celu zmniejszenia nasilenia objawów oraz obniżenia ryzyka wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, zatrzymanie moczu) (SR strong); • U bezobjawowych chorych M1 zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego w celu przedłużenia życia chorego, odroczenia progresji choroby do fazy objawowej oraz zapobiegnięcia wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby (SR strong); • U bezobjawowych, dobrze poinformowanych chorych M1 należy zaproponować odroczenie wdrożenia leczenia systemowego celem zmniejszenia działań niepożądanych, pod warunkiem właściwej kontroli i monitorowania stanu zdrowia pacjenta (SR weak); • Należy rozważyć włączenie do leczenia antagonistów LHRH, zwłaszcza u chorych, u których istnieje wysokie ryzyko powikłań zaawansowania choroby związanych z uciskiem na rdzeń kręgowy czy zatrzymaniem moczu (SR weak); • U chorych M1, u których występuje zaawansowanie choroby związane z uciskiem na rdzeń kręgowy czy z patologicznymi złamaniami zaleca się leczenie operacyjne oraz/lub miejscową radioterapię (SR strong); • U chorych M1 leczonych agonistą LHRH należy rozważyć krótkotrwałe zastosowanie leczenia antyandrogenami w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zjawiska „flare-up” (SR weak); • U chorych M1 nie zaleca się leczenia antyandrogenami w monoterapii (SR strong); • U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1 zaleca się leczenie kastracyjne w połączeniu z chemioterapią (docetaxel) lub w połączeniu z abirateronem oraz prednizolonem, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do poszczególnych terapii (SR strong); • U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1, a ich choroba nie jest znacznie zaawansowana wg kryteriów CHAARTED należy rozważyć leczenie kastracyjne w połączeniu z miejscową radioterapią stercza (SR weak); • U chorych w zaawansowanym stadium M1 nie zaleca się leczenia kastracyjnego w połączeniu z jakimkolwiek miejscowym leczeniem radykalnym (radioterapia/leczenie operacyjne) poza badaniami klinicznymi (SR strong); • U chorych niechętnych lub niekwalifikujących się do leczenia kastracyjnego w połączeniu z docetaxelem lub z abirateronem i prednizolonem lub z radioterapią zaleca się wyłącznie leczenie kastracyjne bez lub z leczeniem antyandrogenowym (SR strong); • U silnie zmotywowanych chorych M1, którzy odpowiedzieli właściwym spadkiem PSA po zastosowanym leczeniu można zaproponować terapię przerywaną (SR strong). <p><u>Wznowa biochemiczna po zastosowaniu leczenia z intencją całkowitego wyleczenia</u></p> <p>Wznowa biochemiczna po radykalnej prostatektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych pN0 poddanych ratunkowej radioterapii należy rozważyć włączenie leczenia hormonalnego (bikalutamid 150 mg przez 2 lata lub agonista LHRH przez maksymalnie 2 lata) (SR weak); • Nie zaleca się leczenia hormonalnego u każdego chorego pN0 poddanego ratunkowej radioterapii (SR strong). <p>Wznowa biochemiczna po radioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się deprywacji androgenowej u chorych MO, u których czas podwojenia PSA > 12 miesięcy (SR strong). <p>Siła rekomendacji; brak informacji</p> <p>Raport opracowany przez: Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz Fundację Eksperti dla Zdrowia.</p>
EAU 2023* (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka prostaty.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące radykalnego i paliatywnego leczenia zlokalizowanej choroby wysokiego ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcje terapeutyczne poza chirurgią lub radioterapią: Należy zaoferować monoterapię ADT tylko tym pacjentom, którzy nie chcą lub nie mogą otrzymać jakiegokolwiek formy leczenia miejscowego, jeśli mają czas podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) < 12 miesięcy i PSA > 50 ng/ml lub słabo zróżnicowany guz. [siła rekomendacji: silna] <p><u>Wytyczne radykalnego i paliatywnego leczenia choroby miejscowo zaawansowanej</u></p> <p>Zabiegi radioterapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować pacjentom radioterapię z modulacją intensywności choroby cN0 (IMRT) / wielolukowa dynamiczna technika radioterapii (VMAT) oraz radioterapię obrazową w połączeniu z długoterminową ADT. [siła rekomendacji: silna] • Należy zaoferować pacjentom z chorobą cN0 i dobrą czynnością układu moczowego, IMRT/VMAT plus IGRT ze wzmocnieniem brachyterapii (wysoką lub niską dawką) w połączeniu z długoterminową ADT. [siła rekomendacji: słaba] • Należy zaoferować długoterminowe ADT na co najmniej 2 lata. [siła rekomendacji: silna] • Należy zaproponować IMRT/VMAT plus IGRT do prostaty w połączeniu z długotrwałym ADT i 2 letnim podawaniem abirateronu pacjentom cNOM0 z > 2 czynnikami wysokiego ryzyka (cT3-4, Gleason > 8 lub PSA > 40 ng/ml). [siła rekomendacji: silna]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Należy zaoferować IMRT/VMAT plus IGRT do prostaty i miednicy w połączeniu z długoterminowym ADT i 2 letnim abirateronem pacjentom cN1M0. [siła rekomendacji: silna] Należy zaoferować pacjentom z chorobą cN1 leczenie miejscowe (RP lub IMRT/VMAT plus IGRT) oraz długoterminowe ADT. [siła rekomendacji: silna] <p><u>Wytyczne leczenia uzupełniającego choroby pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie należy przepisywać adiuwantowej ADT pacjentom z pN0. [siła rekomendacji: silna] U pacjentów z pN1 po rozszerzonym wycięciu węzłów chłonnych należy omówić trzy opcje postępowania w oparciu o charakterystykę zajęcia węzłów chłonnych: <ol style="list-style-type: none"> Należy zaoferować adiuwantową ADT; Należy zaoferować adiuwantową ADT z dodatkowym IMRT/VMAT plus IGRT; Należy zaproponować obserwację (leczenie wyczekujące) pacjentom po eLND i < 2 węzłach chłonnych oraz PSA <0,1 ng/ml. [siła rekomendacji: słaba] <p><u>Wytyczne dotyczące terapii drugiego rzutu po leczeniu z zamiarem wyleczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zalecenia dotyczące wznowy biochemicznej (BCR) po radykalnej prostatektomii: należy zaoferować terapię hormonalną jako uzupełnienie radioterapii ratunkowej mężczyznom z BCR. [siła rekomendacji: słaba] Zalecenia dotyczące systemowego leczenia ratunkowego: nie należy oferować terapii deprywacji androgenów pacjentom M0 z czasem podwojenia PSA > 12 miesięcy. [siła rekomendacji: silna] <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pierwszego rzutu hormonowrażliwej choroby przerzutowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zaoferować natychmiastowe leczenie ogólnoustrojowe za pomocą ADT w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka potencjalnie poważnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego, patologiczne złamanie, niedrożność moczowodu) pacjentom z objawami M1. [siła rekomendacji: silna] Na początku ADT należy zaoferować antagonistę hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub orchiektomię pacjentom z zagrażającymi powikłaniami klinicznymi, takimi jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność ujścia pęcherza moczowego. [siła rekomendacji: silna] Należy omówić terapię skojarzoną, w tym ADT i terapię systemową ze wszystkimi pacjentami M1. [siła rekomendacji: silna] Nie należy oferować monoterapii ADT pacjentom, u których pierwszym objawem jest choroba M1, jeśli nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i mają wystarczającą długość życia, aby odnieść korzyści z terapii skojarzonej (> 1 rok) i są gotowi zaakceptować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. [siła rekomendacji: silna] Należy zaoferować ADT w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem, apalutamidem lub enzalutamidem pacjentom z chorobą M1, którzy kwalifikują się do schematu. [siła rekomendacji: silna] Należy zaoferować docetaksel tylko w skojarzeniu z ADT plus abirateronem lub darolutamidem pacjentom z chorobą M1, którzy kwalifikują się do leczenia docetaksem. [siła rekomendacji: silna] Należy zaoferować ADT w połączeniu z radioterapią gruczołu krokowego (z zastosowaniem dawek do równoważnych 72 Gy we frakcjach 2 Gy, nienakierowanych na wyleczenie choroby) pacjentom, u których pierwszą prezentacją jest choroba M1 i którzy mają niewielką objętość choroby według kryteriów CHAARTED/choroba M1a. [siła rekomendacji: silna] Nie należy oferować ADT w połączeniu z jakimkolwiek leczeniem miejscowym (RT/zabieg chirurgiczny) pacjentom z chorobą M1 o dużej objętości (kryteria CHAARTED) poza badaniami klinicznymi (z wyjątkiem kontroli objawów). [siła rekomendacji: silna] Nie należy oferować ADT w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym pacjentom z M1 poza badaniami klinicznymi. [siła rekomendacji: silna] <p>Relugoliks w tekście wytycznych jest wymieniany jako jeden z antagonistów LHRH.</p> <p>Dodatkowe kwestie związane z ADT:</p> <p>Poziom kastracyjny testosteronu wynosi < 50 ng/dl (1,7 nmol/l), co zostało określone ponad 40 lat temu, kiedy testy testosteronowe były mniej czułe. Obecne metody wykazały, że średnia wartość po kastracji chirurgicznej wynosi 15 ng/dl. Dlatego bardziej odpowiedni poziom należy określić jako < 20 ng/dL (< 0,7 nmol/L). Ta definicja jest ważna, ponieważ wielokrotnie obserwuje się lepsze wyniki przy niższych poziomach testosteronu w porównaniu do 50 ng/dL. Jednak poziom kastracji brany pod uwagę przez organy regulacyjne oraz w badaniach klinicznych dotyczących kastracji w raku stercza to nadal historycznie <50 ng/dl (1,7 nmol/l).</p>
	<p>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</p> <p><i>Źródła finansowania: EAU, brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
<p>NCCN 2023 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka prostaty.</p> <p><u>ADT dla choroby zlokalizowanej klinicznie (N0,M0):</u></p> <p>Podanie ADT przed, w trakcie i/lub po radioterapii (neoadiuwantowa, równoczesna i/lub adiuwantowa ADT) wydłuża przeżycie u wybranych pacjentów leczonych radioterapią. Możliwe do wyboru opcje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> agonista LHRH podawany w monoterapii: goserelina, leuproleina lub tryptorelina;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • agonista LHRH (jak wyżej) plus antyandrogen pierwszej generacji: nilutamid, flutamid lub bikalutamid; • antagonist LHRH: degarel ks lub relugoliks; • agonista LHRH lub degareliks z abirateronem (ty ko gdy bardzo wysokie ryzyko). <p><u>ADT dla choroby regionalnej (N1.M0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • orchiektomia; • agonista LHRH podawany w monoterapii: goserelina, leuprolena lub tryptorelina; • agonista LHRH (jak wyżej) plus antyandrogen pierwszej generacji: nilutamid, flutamid lub bikalutamid; • antagonist LHRH: degarel ks lub relugoliks; • orchiektomia plus abirateron; • agonista LHRH (jak wyżej) plus abirateron; • degareliks plus abirateron; • pacjenci z chorobą regionalną i oczekiwaną długością życia <5 lat, którzy wybrali ADT mogą otrzymać agonistę LHRH, antagonistę LHRH lub orchiectomię. <p><u>ADT dla M0 przerwały/nawrotowy PSA po radykalnej prostatektomii (RP) lub EBRT (ADT dla M0 choroby wrażliwej na kastrację), opcje ADT to:</u></p> <p><u>Przerwały/nawrót M0 RP PSA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EBRT +/- neoadiuwantowa, równoczesna i/lub adiuwantowa ADT [patrz ADT dla choroby zlokalizowanej klinicznie (N0,M0)]; • EBRT + agonista LHRH lub degareliks z abirateronem (badania wskazują na pozytywny efekt ty ko w przypadku nawrotu w obrębie miednicy). <p><u>Nawrót M0 po radioterapii, wyn k biopsji ujemny lub nawrót M0 PSA po progresji w trakcie ratunkowego EBRT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • orchiektomia; • agonista LHRH – goserelina, leuprolid lub tryptorelina; • agonista LHRH (jak wyżej) plus antyandrogen pierwszej generacji: nilutamid, flutamid lub b kalutamid; • Antagonista LHRH: degarel ks lub relugoliks. <p><u>ADT dla przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację, możliwości leczenia pacjentów z chorobą wrażliwą na kastrację M1 to:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT w monoterapii (orchiektomia, agonista LHRH, agonista LHRH plus antyandrogen pierwszej generacji lub antagonist LHRH); • agoniści LHRH: goserelina, leuproleina lub tryptorelina; • antyandrogeny pierwszej generacji: nilutamid, flutamid lub bikalutamid; • antyandrogen pierwszej generacji musi być podawany z agonistą LHRH przez ≥7 dni, aby zapobiec zaostreniu testosteronu, jeśli w obciążonej kości obecne są przerzuty. <p>Wybrane kwestie dot. optymalnego ADT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej supresji stężenia testosteronu w surowicy (<50 ng/dl) za pomocą kastracji medycznej lub chirurgicznej, można rozważyć dodatkowe manipulacje hormonalne (za pomocą antyandrogenów, antagonistów LHRH lub steroidów), chociaż korzyści kliniczne pozostają niepewne. Należy rozważyć monitorowanie poziomu testosteronu 12 tygodni po pierwszej dawce terapii LHRH, a następnie po wzroście PSA. Optymalny poziom testosteronu w surowicy, który determinuje „kastację”, nie został jeszcze określony. • Relugoliks nie został odpowiednio zbadany w skojarzeniu z silnymi inhibitorami receptora androgenowego, takimi jak enzalutamid, apalutamid, darolutamid lub octan abirateronu, ani w skojarzeniu z chemioterapią docetakselem lub kabazytakselem. Potencjalne interakcje lekowe obejmują indukcję enzymów cytochromu P450 oraz zmniejszone stężenie i skuteczność relugoliksu z enzalutamidem lub apalutamidem oraz interakcje sercowego odstępu QTc z abirateronem. Konieczne są dalsze badania nad dawkowaniem relugoliksu i interakcjami z lekami powszechnie stosowanymi w zaawansowanym raku gruczołu krokowego, aby zapewnić pacjentom bezpieczeństwo i właściwe dawkowanie. • Dane dotyczące długoterminowego stosowania się do zaleceń dot. dawkowania doustnego relugoliksu i potencjalnego wpływu na optymalną ADT są ograniczone. Można rozważyć ciągłe monitorowanie pod kątem utrzymującego się zahamowania stężenia testosteronu (<50 ng/dl), a relugoliks może nie być preferowanym lekiem, jeśli nie ma pewności co do przestrzegania zaleceń przez pacjenta. <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">ASCO 2023 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą wstępnego postępowanie w zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym raku prostaty niepoddanego kastracji (ang. noncastrate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel, abirateron, enzalutamid, apalutamid lub darolutamid, każdy podawany z ADT, reprezentują pięć oddzielnych standardów leczenia dla raka gruczołu krokowego niepoddanego kastracji z przerzutami. Z wyjątkiem trójlewkowych terapii obejmujących docetaksel plus abirateron plus ADT i docetaksel plus darolutamid plus ADT, nie można jeszcze zalecić stosowania któregośkolwiek z tych leków w jakiegokolwiek innej szczególnej kombinacji lub w jakiegokolwiek określonej serii. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, nieznanym stosunek korzyści do ryzyka; Jakość dowodów: brak dostępnych dowodów; Siła rekomendacji: silna]; • W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego <i>de novo</i> wysokiego ryzyka, niepoddanym kastracji, dodanie abirateronu do ADT powinno być oferowane zgodnie z badaniem LATITUDE. Dla pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka, zgodnie z definicją z badania LATITUDE. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna]; • ADT plus enzalutamid należy zaproponować pacjentom z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, zarówno z przerzutami <i>de novo</i>, jak i tymi, którzy otrzymali wcześniejsze terapie, takie jak RP lub RT z powodu zlokalizowanej choroby. Enzalutamid plus ADT wykazał krótkoterminowe korzyści w zakresie przeżycia (bez progresji PSA, bez progresji klinicznej i ogólnie) w porównaniu z samym ADT u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego niepoddanym kastracji zgodnie z badaniem ENZAMET. Enzalutamid wykazał również poprawę długoterminowego przeżycia dla osób z LVD lub HVD oraz dla osób z LVD lub HVD i niestosujących docetakselu. Według badania ARCHES enzalutamid znacznie skrócił czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a także ogólne korzyści w zakresie przeżycia i wśród osób z chorobą o dużej objętości, bez wcześniejszego leczenia docetakselom i bez zastosowania ADT lub orchiektomii. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]; • ADT plus apalutamid należy również zaoferować pacjentom z przerzutowym niepoddanym kastracji rakiem gruczołu krokowego, w tym z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami <i>de novo</i> lub po wcześniejszej terapii, takiej jak RP lub radioterapia miejscowej choroby według badania TITAN. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]; • ADT w połączeniu z abirateronem i prednizolonem należy rozważyć u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, zamiast kastracji za pomocą monoterapii, ze względu na korzyści związane z przeżyciem wolnym od niepowodzeń według badania STAMPEDE. RT do pierwotnego miejsca była kryterium włączenia do badania STAMPEDE dla pacjentów z nowozdiagnozowanym nowotworem bez przerzutów i bez przerzutów do węzłów chłonnych i zalecana u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą bez przerzutów z przerzutami do węzłów chłonnych. Przeżycie wolne od niepowodzenia (czas do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia biochemicznego, progresji choroby lub zgonu) było znacznie lepsze u pacjentów z chorobą bez przerzutów leczonych ADT plus abirateron i prednizolon w porównaniu z pacjentami leczonymi samym ADT, mimo że ADT plus abirateron był podawany przez dwa lub mniej lat pacjentom z chorobą bez przerzutów. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]; • Wczesna (natychmiastowa) ADT może być zaproponowana pacjentom, z niepoddanym kastracji rakiem gruczołu krokowego, z miejscowo zaawansowaną chorobą bez przerzutów, którzy nie przeszli wcześniejszego leczenia miejscowego i nie chcą lub nie mogą poddać się RT - w oparciu o dane z jednej metaanalizy dotyczącej niedużej, ale istotnej statystycznie korzyści zarówno pod względem OS, jak i przeżycia swojego dla nowotworu wśród szerszej populacji pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą bez przerzutów. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: umiarkowana]; • Terapię przerywaną ADT (ang. intermittent ADT, IADT) można zaproponować pacjentom z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po RP i/lub RT w oparciu o dowody z metaanaliz, wskazujących że IADT nie jest gorszy od ciągłej ADT w odniesieniu do OS. Jest to dodatkowo poparte dowodami z czterech metaanaliz testujących wyższość IADT. Wznowę biochemiczną niskiego ryzyka po RP definiuje się jako czas podwojenia PSA > 1 rok i wynik wg punktacji Gleasona < 8. Wznowę biochemiczną niskiego ryzyka po radioterapii definiuje się jako odstęp do wznowy biochemicznej > 18 miesięcy i wynik punktacji Gleasona < 8. Nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka po RP definiuje się jako czas podwojenia PSA < 1 rok lub patologiczny wynik w skali Gleasona równy 8-10. Nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka po radioterapii definiuje się jako odstęp do nawrotu biochemicznego < 18 miesięcy lub kliniczny wynik w skali Gleasona równy 8-10. Pacjentom z biochemicznie niskim ryzykiem nawrotu raka gruczołu krokowego bez przerzutów można zaproponować aktywny nadzór. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody [Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. <p>Źródło finansowania: ASCO. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p style="text-align: center;">AUA/SUO 2023 (USA)</p>	<p>Wytyczne dot. leczenia zaawansowanego raka prostaty.</p> <p><u>Nawrót biochemiczny bez przerzutów po wykorzystaniu możliwości leczenia miejscowego, leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom, u których PSA wzrasta po niepowodzeniu terapii miejscowej i nie wykazano obecności przerzutów w badaniu obrazowym, klinicyści powinni zaproponować obserwację lub włączenie do badania klinicznego [Zasada kliniczna]; • W tej populacji nie należy rutynowo rozpoczynać ADT [Opinia Eksperta]. Jeśli jednak ADT zostanie rozpoczęte przy braku choroby przerzutowej, zamiast ciągłej ADT można zaproponować przerywaną ADT [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień B]. <p><u>Rak prostaty z przerzutami hormonowrażliwy (mHSPC):</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści powinni oferować ADT z agonistami lub antagonistami LHRH lub kastrację chirurgiczną u pacjentów z mHSPC. [Silne zalecenie; poziom dowodów: stopień B]. <p>W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, iż FDA w 2020 roku zarejestrowała relugoliks jako pierwszego doustnego antagonistę receptora GnRH dla dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty. Zatwierdzenie oparto na badaniu III fazy HERO, które wykazało korzystne hamowanie testosteronu i profil bezpieczeństwa doustnego relugoliku (120 mg/dobę) w porównaniu z leuprolidem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z mHSPC klinicyści powinni zaproponować ADT w połączeniu z terapią ukierunkowaną na szlak androgenowy (octan abirateronu plus prednizon, apalutamid, enzalutamid) lub chemioterapią (docetaksel) [silne zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • U wybranych pacjentów z noworozpoznanym mHSPC klinicyści powinni zaproponować ADT w skojarzeniu z docetakselem i octanem abirateronu z prednizonem lub darolutamidem [silne zalecenie; poziom dowodów: (abirateron) Stopień A/(darolutamid) Stopień B]; • U wybranych pacjentów z mHSPC z przerzutami o małej objętości lekarze mogą zaproponować pierwotną radioterapię gruczołu krokowego w połączeniu z ADT [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C]; • Klinicyści nie powinni oferować antyandrogenów pierwszej generacji (bikalutamid, flutamid, nilutamid) w skojarzeniu z agonistami LHRH pacjentom z mHSPC, z wyjątkiem blokowania wyrzutu testosteronu. [Mocne zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Klinicyści nie powinni oferować doustnej terapii ukierunkowanej na szlak androgenowy (np. octan abirateronu z prednizonem, apalutamidem, bikalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem, flutamidem, nilutamidem) bez ADT u pacjentów z mHSPC [Opinia eksperta].
	<p>System oceny siły rekomendacji AUA łączy typ rekomendacji z siłą dowodów, poziomem pewności, wie kością korzyści lub ryzyka/obciążenia oraz osądem panelu dotyczącym równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami.</p> <p><i>Źródło finansowania: AUA. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i obserwacji pacjentów z rakiem prostaty.</u></p> <p>Leczenie choroby miejscowej/regionalnej (ang. locoregional):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uważne wyczekiwanie z opóźnionym wprowadzeniem ADT w przypadku progresji objawów jest opcją dla mężczyzn, którzy nie kwalifikują się lub nie chcą poddać się radykalnemu leczeniu [I, A]; • EBRT plus ADT jest zalecana dla mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka lub miejscowo zaawansowanym [I, B]; • Mężczyźni otrzymujący radykalną RT z powodu choroby wysokiego ryzyka powinni otrzymać długotrwałą ADT (18–36 miesięcy) [I, A]; • Neoadiuwantowa ChT z docetakselem może być zaproponowana przed RT młodym, sprawnym mężczyznom z miejscowym rakiem gruczołu krokowego bardzo wysokiego ryzyka [I, C]; • RT ratunkową (ang. salvage RT) należy rozpocząć wcześnie (np. PSA <0,5 ng/ml) [III, B]. Jednoczesne ADT przez 6 miesięcy lub bikalutamid w dawce 150 mg dziennie przez 2 lata można zaproponować mężczyznom po ratunkowej RT [I, B]; • Samo wczesne ADT nie jest zalecane u mężczyzn z nawrotem biochemicznym, chyba że mają oni szybki czas podwojenia PSA, objawową chorobę miejscową lub potwierdzone przerzuty [II, D]; • Mężczyźni rozpoczynający ADT z powodu nawrotu biochemicznego, przy braku przerzutów, powinni otrzymywać leczenie przerywane, a nie ciągle [I, B]. <p>Raka gruczołu krokowego z przerzutami, nieleczony hormonalnie (ang. metastatic hormone-naive prostate cancer, mHNPC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu mHNPC w skojarzeniu z abirateronem/prednizonem [ESMO-MCBS v1.1: 4] lub apalutamidem [ESMO-MCBS v1.1: 4] lub docetakselem [ESMO-MCBS v1.1: 4] lub enzalutamidem [ESMO-MCBS v1.1: 4] [I, A]. • U chorych z niską objętością mHNPC zaleca się RT do guza pierwotnego w połączeniu z leczeniem systemowym [I, A]. • ADT w monoterapii jest zalecany jako systemowe leczenie pierwszego rzutu mHNPC u mężczyzn niekwalifikujących się do abirateronu, apalutamidu, enzalutamidu i docetakselu [III, A]. • W przypadku mężczyzn rozpoczynających ADT zaleca się postępowanie zapobiegające utracie masy kostnej spowodowanej leczeniem przeciwnowotworowym (ang. cancer treatment-induced bone loss, CTIBL). <p>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p> <p>Poziom dowodów i stopień rekomendacji zastosowano przy użyciu systemu przedstawionego w: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:139e144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis. 1994;18:421).</p> <p><i>Źródła finansowanie: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Koszty zostały pokryte przez ESMO ze środków centralnych.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2023 (Europa)</p>	<p>Zaktualizowane zalecenia dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego uwzględniające intensyfikację leczenia i stosowanie nowych leków ogólnoustrojowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EBRT plus ADT-abirateron-prednizon jest zalecana dla mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego M0 bardzo wysokiego ryzyka (zdefiniowanym jako choroba N1 lub co najmniej dwa czynniki ryzyka spośród T3-T4, PSA >40 ng/ml, punktacja Gleasona 8 -10) [I, B; leki nie zostały zatwierdzone przez EMA i FDA do stosowania w chorobie M0]; • Mężczyźni otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni stosować długotrwałą ADT (24-36 miesięcy) plus abirateron-prednizon (24 miesiące) [I, B]; • ADT-docetaksel-abirateron-prednizon jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu u sprawnych mężczyzn z mHSPC, zwłaszcza u chorych z mnogimi przerzutami do kości (>3) lub przerzutami trzewnymi [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4; schemat niezatwierdzony przez EMA lub FDA]. ADT-docetaksel-darolutamid jest również zalecany jako leczenie pierwszego rzutu mHSPC, w tym u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> oraz u tych, u których nastąpiła progresja do choroby przerzutowej [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4]; • Inną opcją leczenia dla mężczyzn z mHSPC jest nowy środek hormonalny (NHA) plus ADT [ADT-abirateron-prednizon (ESMO-MCBS v1.1: 4), ADT-apalutamid (ESMO-MCBS v1.1: 4) lub ADT-enzalutamid (ESMO-MCBS v1.1: 4)], który jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu [I, A]. Obie strategie (NHA-ADT vs terapia trypletowa) nie zostały bezpośrednio porównane; • U mężczyzn z mHSPC ADT w monoterapii powinno być stosowane tylko u mężczyzn wrażliwych, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia [III, C]. <p>W aktualizacji wytycznych ESMO z 2023 roku wskazano, iż relugoliks jest jedna z opcji terapeutycznych (przedstawiono skrótowo wyniki badania HERO) [wynik dla ESMO-MCBS: 4].</p>
	<p>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p> <p>Poziom dowodów i stopień rekomendacji zastosowano przy użyciu systemu przedstawionego w: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:139e144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis. 1994;18:421).</p> <p><i>Źródła finansowanie: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Koszty zostały pokryte przez ESMO ze środków centralnych.</i></p>
<p>AUA/ASTRO 2022 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia klinicznie zlokalizowanego raka prostaty.</p> <p><u>Zasady radioterapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści powinni oferować umiarkowaną hipofrakcjonowaną EBRT pacjentom z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka, którzy są kandydatami do EBRT [umiarkowane zalecenie; poziom dowodów: stopień C]; • U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego o niekorzystnym średnim lub wysokim ryzyku, którzy decydują się na radioterapię, klinicyści powinni zaproponować hipofrakcjonowaną EBRT o zwiększonej dawce lub skojarzoną EBRT + brachyterapię (LDR, HDR) wraz z odpowiednią do ryzyka terapią ADT. [Silne zalecenie; poziom dowodów: stopień A/B]; • U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka, którzy wybierają radioterapię, lekarze mogą zalecić napromienianie węzłów chłonnych miednicy [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień B]; • Podczas leczenia węzłów chłonnych miednicy za pomocą promieniowania klinicyści powinni stosować radioterapię o modulowanej intensywności (IMRT) w dawkach od 45 Gy do 52 Gy [Silne zalecenie; poziom dowodów: stopień B]; • U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka, którzy wybierają radioterapię, klinicyści powinni zalecić dodanie długotrwałej (18 do 36 miesięcy) ADT z radioterapią [Mocne zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Gdy stosuje się kombinację ADT i radioterapii, ADT można rozpocząć neoadjuwantowo, jednocześnie lub adjuwantowo [zalecenie warunkowe; poziom dowodów: stopień C]; • Łącząc ADT z radioterapią, klinicyści mogą stosować skojarzoną supresję androgenów (agonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący [LHRH] z antyandrogenem), agonistę LHRH w monoterapii lub antagonistę LHRH w monoterapii [Opinia Eksperta]. <p>System oceny siły rekomendacji AUA łączy typ rekomendacji z siłą dowodów, poziomem pewności, wielkością korzyści lub ryzyka/obciążenia oraz osądem panelu dotyczącym równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami.</p> <p><i>Źródło finansowania: AUA/ASTRO. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">ASCO 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dot. leczenia zlokalizowanego raka prostaty.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści powinni zalecać radykalną prostatektomię lub radioterapię z ADT jako standardowe opcje leczenia pacjentów z miejscowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka [Zdecydowane zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Klinicyści nie powinni zalecać pierwotnej ADT u pacjentów z miejscowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka, chyba że pacjent ma zarówno ograniczoną oczekiwaną długość życia, jak i objawy miejscowe [Zdecydowane zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Klinicyści nie powinni leczyć pacjentów z miejscowym rakiem gruczołu krokowego, którzy zdecydowali się poddać radykalnej prostatektomii, za pomocą neoadjuwantowej ADT lub innej terapii ogólnoustrojowej poza badaniami klinicznymi [Zdecydowane zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Klinicyści powinni oferować 24-36 miesięczną terapię deprywacji androgenów jako uzupełnienie samej radioterapii wiązką zewnętrzną lub radioterapii wiązką zewnętrzną w połączeniu z brachyterapią u pacjentów decydujących się na radioterapię z powodu miejscowego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka [Zdecydowane zalecenie; poziom dowodów: stopień A]; • Klinicyści powinni informować pacjentów z miejscowym rakiem gruczołu krokowego, że stosowanie ADT z promieniowaniem zwiększa prawdopodobieństwo i nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem, wpływających na funkcje seksualne u większości mężczyzn i może powodować inne ogólnoustrojowe działania niepożądane [Zdecydowane zalecenie; poziom dowodów: stopień B]; • Klinicyści powinni poinformować pacjentów z miejscowym rakiem gruczołu krokowego rozważających kriochirurgię, że nie jest jasne, czy jednoczesna ADT poprawia kontrolę raka, chociaż może zmniejszyć rozmiar gruczołu krokowego w celu ułatwienia leczenia [Zasada kliniczna].
	<p>Źródło finansowania: ASCO. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>

AUA - American Urological Association; **ASCO** - American Society of Clinical Oncology; **ASTRO** - American Society for Radiation Oncology; **EAU** - European Association of Urology; **ESMO** - European Society for Medical Oncology; **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTU** - Polskie Towarzystwo Urologiczne; **SUO** - Society of Urologic Oncology.

*Wytyczne opracowane przez EAU przy współpracy z: EANM - European Association of Nuclear Medicine, ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology, ESUR - European Society of Urogenital Radiology, ISUP - International Society of Urological Pathology i SIOG - International Society of Geriatric Oncology.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjenckiego. Do dnia publikacji raportu nie otrzymano opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r., obecnie w leczeniu raka gruczołu krokowego finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - Goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
 - Degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
 - Flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatnie do limitu).
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
 - zgodnie z programem lekowym B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (odpłatność: bezpłatnie): apalutamid, darolutamid, enzalutamid, olaparyb, dichlorek radu Ra-223 oraz kabazytaksel.
 - zgodnie z programem lekowym B.141. „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (odpłatność: bezpłatnie): awelumab.

- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
 - bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum;
 - octan abirateronu we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:
 - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprivacji androgenowej;
 - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel.
- Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).
- leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy niespełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel;
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.);
- Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapie ADT finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. degareliks lub leuprorelina lub goserelina lub tryporelina .	<p>„W raporcie AOTMiT podkreślono, że poszczególne metody farmakoterapii stosowane są w zależności od stopnia zaawansowania choroby i obejmują: hormonoterapię, chemioterapię oraz radiofarmaceutyki, przy czym terapia hormonalna stanowi standard leczenia zaawansowanego raka stercza [AOTMiT 2019]. Terapia deprivacji androgenów może być stosowana jako leczenie neoadiuwantowe, jednoczasowe lub adiuwantowe. Mimo, że ADT jest standardem leczenia, brakuje dowodów na faworyzowanie któregoś z poszczególnych rodzajów terapii ADT [PTU 2019, Sosnowski 2019].</p> <p>Terapie ADT mają na celu zredukowanie stężenia androgenów i stanowią dodatek do terapii zasadniczej lub tak jak wspomniano wyżej terapię neoadjuwantową przed terapią zasadniczą lub adjuwantową po terapii zasadniczej.</p> <p>Tym samym jako komparatory dla relugolixu w analizowanym wskazaniu należy wskazać inne terapie ADT finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj.: antagonistę LHRH – degareliks lub agonistę LHRH – leuprorelina lub goserelina lub tryptorelina).</p> <p>Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 3.7, ADT może być stosowana w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi terapiami. Rodzaj terapii, z którą stosowane jest ADT w skojarzeniu nie ma jednak zasadniczego znaczenia dla analizowanego problemu decyzyjnego. Kluczowy jest rodzaj ADT jakie zostanie zastosowane u danego chorego, dlatego też w niniejszym raporcie</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p> <p>Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Komparatorem szczególnej uwagi ze względu przynależność do grupy antagonistów LHRH jest degareliks.</p>

	<p>analiza dotyczy określenia różnicy w efekcie zdrowotnym pomiędzy różnymi rodzajami ADT.</p> <p>W związku z tym relugoliks (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) w praktyce klinicznej może zastąpić inną terapię ADT (w monoterapii lub w terapii skojarzonej).</p> <p>Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla relugoliksu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są pozostałe terapie ADT w monoterapii lub w terapii skojarzonej, tj.: antagoniści LHRH (degareliks) lub agoniści LHRH (leuprorelina lub goserelina lub tryptorelina).”</p>	
--	--	--

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Orgovyx (relugoliks) stosowanego w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).</p> <p>Komentarz: zaawansowany rak gruczołu krokowego zostaje rozpoznany w przypadku gdy rak prostaty rozprzestrzenia się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała; • rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca; • nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022]. 	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dzieci, badania <i>in vitro</i> lub na zwierzętach.</p>	<p>Uwzględniona populacja jest zgodna z wnioskowaną.</p>
Interwencja	<p>Orgovyx (relugoliks)</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Orgovyx należy rozpocząć 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. Produkt leczniczy Orgovyx stosuje się doustnie i można przyjmować go niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.</p>	<p>Niezgodne z założonymi.</p>	<p>Zgodnie z ChPL Orgovyx.</p>
Komparator	<p>Leki z grupy ADT (terapia deprivacji androgenów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonistą LHRH: degarelik; • agonista LHRH: leuprorelina, goserelina, tryptorelina; <p>stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z interwencjami stosowanymi w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	<p>Niezgodne z założonymi.</p>	<p>Brak uwag.</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie poziomu testosteronu; • odpowiedź PSA; • przeżycie całkowite (OS); • poziom FSH i LH; 	<p>Niezgodne z założonymi</p>	<p>Brak uwag.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od oporności na kastrację; • regeneracja poziomu testosteronu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramiennie (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Brak uwag.
Dodatkowe ograniczenia	<p>Publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielski.</p>	<p>Publ kacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) oraz badań efektywności praktycznej przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów i punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 5 grudnia 2022 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne (w dniu 03.07.2023 r.) w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleziono dodatkowych prac możliwych do włączenia do AKL Wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego autorzy analizy ostatecznie odnaleźli:

- 3 otwarte badania randomizowane:
 - badanie HERO, fazy III (publikacja pełnotekstowa Shore 2020, dokument EMA EPAR 2022, ab. konf. Tutrone 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu oraz leuproreliny, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego;
 - badanie C27002, fazy II (dokument EMA EPAR 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu oraz leuproreliny, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego;
 - badanie C27003, fazy II (publikacja pełnotekstowa Dearnaley 2020, dokument EMA EPAR 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu oraz degareliksu, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z rozpoznany gruczolakorakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, będących w grupie średniego ryzyka (T2b-T2c lub wynik Gleasona 7 lub PSA 10-20 ng/ml). Do badania włączano chorych kwalifikujących się do 6-miesięcznej neoadiuwantowej lub adjuwantowej ADT w skojarzeniu z radioterapią.
- Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową opisany w pracy Motlagh 2022, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa relugoliksu z degareliksem.
- A także prace otrzymane od Wnioskodawcy:
 - przegląd dla badań RCT opisany w dokumencie [redacted]
 - przegląd dla badań obserwacyjnych opisany w dokumencie [redacted]

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, które wykorzystano w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie HERO NCT03085095 Źródło finansowania: Myovant Sciences	Typ badania: Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy. Liczba ośrodków: 155 ośrodków badawczych w Ameryce Północnej i Południowej, Europie (w tym Polska) oraz rejonie Azji i Pacyfiku. Randomizacja: chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej REL oraz do grupy chorych otrzymujących LEU. Chorych przydzielono losowo stosując interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IWRS). Randomizację stratyf kowano według regionu geograficznego (Ameryka Północna i Południowa vs Europa vs region Azji i reszta świata), obecności choroby przerzutowej (obecna vs nieobecna) oraz wieku (≤ 75 r.ż. vs > 75 r.ż.). Zaślepienie: brak. Wprowadzono ograniczenia dostępu do danych dotyczących przydziału leczenia, mające na celu zminimalizowanie stronniczości.	Kryteria włączenia (główne): <ul style="list-style-type: none"> • płeć: mężczyźni; • wiek ≥ 18 r.ż.; • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie gruczolakoraka prostaty; • spełnienie warunków według opinii badacza do co najmniej rocznego leczenia ADT z powodu zaawansowanego HSPC i obecnością jednego z następujących stanów klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia, takiej jak operacja, radioterapia, krioterapia lub ultrasonografia o wysokiej częstotliwości i niekwalif kowanie się do ratunkowego leczenia chirurgicznego (radioterapia, krioterapia lub ultrasonografia o wysokiej częstotliwości są dozwolone po 2 miesiącach stosowania ADT); ○ nowo rozpoznana choroba androgenozależna z przerzutami; ○ zaawansowana choroba zlokalizowana z małą szansą wyleczenia poprzez pierwotną interwencję chirurgiczną lub radiacyjną (radioterapia, krioterapia lub ultrasonografia 	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> • trwała supresja testosteronu (I-rzędowy punkt końcowy badania); • supresja testosteronu; • odpowiedź PSA; • czas do progresji PSA; • poziom FSH; • przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację; • regeneracja testosteronu; • jakość życia; • OS. Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Wartości testosteronu dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego zostały oznaczone w zaślepionym centralnym laboratorium. Ponadto w skład zaślepionego zespołu wchodził statystyk odpowiedzialny za napisanie planu analizy statystycznej (SAP) oraz programista. Reszta zespołu badawczego, w tym pozostali personel zaangażowany w rozwój SAP nie byli zaślepieni na przydział leczenia.</p> <p>Interwencja: REL w dawce 120 mg raz na dobę po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 360 mg.</p> <p>Komparator: LEU w dawce 22,5 mg (lub 11,25 mg w Japonii, Tajwanie oraz Chinach) w postaci wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych raz na 3 miesiące).</p> <p>Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji w obu grupach, włączając 30-dniowy okres obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa (występowanie zdarzeń niepożądanych), wyniosła 52 tygodnie. Czas trwania leczenia w badaniu wyniósł okres 48 tyg.</p> <p>Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i>, margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie -10% z dwustronnym poziomem błędów typu I wynoszącym 0,05.</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: nie, analizę pierwotną przeprowadzono na podstawie zmodyfikowanej analizy dla populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT). Populację mITT stanowili wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Jeśli nie zostało wskazane inaczej, wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji mITT według grupy lecznej, zgodnie z przydziałem randomizacji (nie według faktycznie otrzymanego leczenia).</p>	<p>o wysokiej częstotliwości są dozwolone po 2 miesiącach terapii deprywacji androgenów);</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom testosteronu w surowicy krwi w czasie badania przesiewowego ≥ 150 ng/dl (5,2 nmol/l); • stężenie PSA w surowicy krwi w czasie badania przesiewowego $> 2,0$ ng/ml (2,0 $\mu\text{g/l}$) lub w stosownych przypadkach, po radykalnej prostatektomii $> 0,2$ ng/ml (0,2 $\mu\text{g/l}$) lub po radioterapii, krioterapii lub ultrasonografii wysokiej częstotliwości $> 2,0$ ng/ml (2,0 $\mu\text{g/l}$) powyżej najniższego (nadir) stężenia uzyskanego po zastosowaniu wskazanego zabiegu; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 • wyrażenie zgody na stosowanie antykoncepcji mechanicznej w przypadku potrzeby. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • według opinii badacza możliwa konieczność zastosowania chemioterapii lub zabiegu chirurgicznego według opinii badacza w celu leczenia objawowego choroby w czasie 2 miesięcy od rozpoczęcia ADT; • stosowanie analogu GnRH lub innej ADT (estrogen lub antyandrogen) w wywiadzie przez łączny czas > 12 miesięcy; jeśli ADT stosowano przez całkowity czas trwania ≤ 12 miesięcy, wówczas terapia ta musiała zostać zakończona co najmniej 12 miesięcy przed wizytą początkową; • wcześniejsze leczenie raka prostaty stosując schemat oparty na taksanie; • przerzuty do mózgu stwierdzone na podstawie wcześniejszej oceny klinicznej; • oczekiwana długość życia z powodu innych schorzeń < 5 lat; • zaplanowany poważny zabieg chirurgiczny po rozpoczęciu badania; • kastracja chirurgiczna w wywiadzie; • rozpoznanie lub leczenie innego nowotworu złośliwego w czasie 2 lat przed wizytą początkową lub obecność innego nowotworu złośliwego z objawami choroby resztkowej; • nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych niekontrolowana cukrzyca; • żółtaczką lub znana, obecnie aktywna choroba wątroby z dowolnej przyczyny, • znane zakażenie HIV; • poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event, MACE) w czasie 6 miesięcy przed wizytą początkową; • nieprawidłowości w badaniu EKG; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • niedociśnienie; • bradykardia; • stosowanie dowolnego produktu leczniczego będącego przedmiotem badania w leczeniu raka gruczołu krokowego w czasie 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; • leczenie badanym produktem we wskazaniu innym niż rak prostaty w czasie 3 miesięcy; • wcześniejsze leczenie REL w badaniu klinicznym; • chory będący pracownikiem ośrodka badawczego lub członek rodziny 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>(małżonkiem, rodzicem, dzieckiem lub rodzeństwem) pracownika ośrodka zaangażowanego w prowadzenie badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> znana choroba układu pokarmowego lub zabieg, który może zakłócać wchłanianie lub tolerancję relugoliksu po podaniu doustnym, w tym niezdolność do połknięcia całych tabletek; przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub ich substancji pomocniczych lub alergią na lek lub inną alergią w wywiadzie, która w opinii badacza lub doradcy medycznego stanowi przeciwwskazanie do udziału w badaniu; zaburzenia związane z nadużywaniem narkotyków lub alkoholu w przeszłości (w czasie 1 roku od wizyty przesiewowej) lub obecnie; każdy poważny stan chorobowy, który skraca oczekiwaną długość życia do <5 lat lub jakiegokolwiek inny stan medyczny lub psychiatryczny, który w opinii badacza mógłby przeszkodzić w ukończeniu leczenia zgodnie z protokołem badania. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> REL: 622; LEU: 308. 	
<p>Badanie C27002 NCT02083185 <u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals, Inc</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy.</p> <p>Liczba ośrodków: 23 (Kanada, Stany Zjednoczone).</p> <p>Randomizacja: chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:2:1 do grupy REL 80 mg, REL 120 mg oraz LEU.</p> <p>Zaślepienie: brak.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> REL 120 mg doustnie raz na dobę przez 48 tygodni po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg; <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> REL 80 mg doustnie raz na dobę przez 48 tygodni po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg; (celem badania była także ocena optymalnej dawki REL, w AWA nie przedstawiono wyników dla dawki 80 mg REL); LEU 22,5 mg SC Q12W. <p>Okres obserwacji: 48 tygodni.</p> <p>Typ hipotezy: nd. Brak formalnej oceny statystycznej wyników.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni ≥ 18 r.ż.; potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie gruczolakoraka prostaty; spełnienie warunków do leczenia ADT w terapii hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z 1 z następujących klinicznych stanów chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> zaawansowana choroba zlokalizowana nienadająca się do leczenia podstawowego; biochemiczny lub kliniczny nawrót, w tym obecność antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA), po pierwotnym zabiegu chirurgicznym lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia; nowo rozpoznana choroba z przerzutami bezobjawowa lub niezagrażająca życiowo ważnym narządom; odpowiedni poziom testosteronu i PSA w surowicy; BMI $\geq 18,0$; stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1; wyrażenie zgody na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji mechanicznej; wyrażenie dobrowolnej, pisemnej zgody przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury związanej z badaniem; odpowiedni dostęp żylny. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność klinicznie istotnych objawów lub zagrożenia ważnych dla życia narządów wymagających natychmiastowego podania hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)/terapii skojarzonej lub całkowitej blokady androgenowej (CAB), chemioterapii lub radioterapii w przypadku chorych z zaawansowaną, zlokalizowaną chorobą M0N1 lub M1; terapia ADT w wywiadzie trwająca >8 miesięcy; obecność przerzutów trzewnych (do płuc lub wątroby); 	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik kastracji – pierwszorzędowy punkt końcowy; odpowiedź PSA; poziom FSH; jakość życia. <p>Profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • cechy stanu zdrowia, mogące sprawić, iż ADT będzie niepotrzebna lub niewskazana; • zaplanowana dodatkowa radioterapia chirurgiczna lub ratunkowa w czasie 6 miesięcy od oceny wyjściowej; • rozpoznany lub leczony inny nowotwór złośliwy w czasie 2 lat; • nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; • kastracja chirurgiczna w wywiadzie; • jakkolwiek istotna choroba serca w wywiadzie w czasie 6 miesięcy; • nieprawidłowości w badaniu EKG; • wrodzony zespół długiego odcinka QT; • obecne stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol); • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; • zakażenie wirusem HIV w wywiadzie, aktywne przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, zagrażająca życiu choroba niezwiązana z rakiem prostaty lub jakkolwiek poważna choroba medyczna lub psychiatryczna, która w opinii badacza mogłaby potencjalnie zakłócić udział w badaniu; • przyjmowanie jakiegokolwiek produktu leczniczego w fazie badań; • członek rodziny osoby zaangażowanej w prowadzenie badania lub pracownik ośrodka badawczego; • choroba przewodu pokarmowego; • przyjmowanie jakichkolwiek leków lub produktów spożywczych wymienionych w tabeli wykluczonych leków i produktów dietetycznych; • oświadczenie lub dowody na nadużywanie a alkoholu lub narkotyków. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • REL 120 mg: 54; • REL 80 mg: 56; • LEU: 24. 	
<p>Badanie C27003 NCT02135445 <u>Źródło finansowania:</u> Millennium Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>Typ badania: Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy.</p> <p>Liczba ośrodków: 23 (UK, USA).</p> <p>Randomizacja: chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej REL oraz do grupy otrzymującej DEG. Chorzy byli losowo wybierani sekwencyjnie przez ośrodek badawczy. W generowanym komputerowo harmonogramie randomizacji nie zastosowano stratyfikacji. Unikalne numery randomizacyjne zostały przydzielone chorym za pomocą scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/sięciowej.</p> <p>Zasłепienie: brak.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • REL 120 mg raz na dobę po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni ≥ 18 r.ż.; • potwierdzone histologicznie rozpoznanie miejscowego gruczolakoraka gruczołu krokowego o średnim ryzyku (T2b-T2c lub wyn k Gleasona 7 lub PSA 10-20 ng/ml), dla którego wskazana jest 6-miesięczna neoadiuwantowa lub adiuwantowa ADT w skojarzeniu z EBRT; • rozpoczęcie EBRT ≥ 12 tygodni po wizycie początkowej; • stężenie testosteronu > 150 ng/dl (5,2 nmol/l) podczas wstępnego badania przesiewowego; • stężenie PSA w surowicy > 2 ng/ml; • BMI $\geq 18,0$; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1; • wyrażenie zgody na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji mechanicznej; • wyrażenie dobrowolnej, pisemnej zgody na przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury związanej z badaniem, która nie jest częścią standardowej opieki medycznej; • odpowiedni dostęp żylny; • chorych z grupy wysokiego ryzyka włączano do badania, jeśli na podstawie oceny lekarza 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik kastracji; • odpowiedź PSA; • objętość prostaty; • poziom FSH i LH; • regeneracja testosteronu; • jakość życia. <p>Profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEG 80 mg SC Q4W przez 24 tygodnie po pojedynczej dawce nasycającej 240 mg. <p>Czas obserwacji: 24 tygodnie leczenia i 12 tygodni okresu obserwacji po zakończeniu leczenia.</p> <p>Hipoteza: nd. Brak formalnej oceny statystycznej wyników</p>	<p>uznano, że prawdopodobnie odniosą korzyść z 6-miesięcznej ADT.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze lub obecne stosowanie GnRH lub antagonisty receptora androgenowego jako terapii pierwszego rzutu, chyba że stosowanie trwało <6 miesięcy i nie później niż 1 rok przed planowaną wizytą wyjściową; rozpoznany lub leczony inny nowotwór złośliwy w czasie 2 lat; nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; niekontrolowana cukrzyca; poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event, MACE) w czasie 6 miesięcy przed wizytą początkową; nieprawidłowości w badaniu EKG; obecne stosowanie leków przeciwaritmicznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol); zakażenie wirusem HIV w wywiadzie, aktywne przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, zagrażająca życiu choroba niezwiązana z rakiem prostaty lub jakakolwiek poważna choroba medyczna lub psychiatryczna, która w opinii badacza mogłaby potencjalnie zakłócić udział w badaniu; przyjmowanie jakiegokolwiek produktu leczniczego w fazie badań; choroba przewodu pokarmowego; oświadczenie lub dowody na nadużywanie a alkoholu lub narkotyków; przyjmowanie: <ul style="list-style-type: none"> amiodaronu nutraceutyków; dostępnych bez recepty umiarkowanych i silnych inh bitorów/induktorów enzymów cytochromu P450 3A4/5 lub inh bitorów glikoproteiny P. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> REL: 65; DEG: 38. 	

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje siedem kluczowych parametrów. Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniano w oparciu o informacje przedstawione w publikacji, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Szczegółową ocenę badań RCT przedstawiono w rozdz. 3.9 „Ocena jakości informacji” AKL Wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration. Główne ryzyko błędu systematycznego wynika z braku zastosowania braku zaślepienia w badaniach.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane

Kategorie	HERO	C27003	C27002
Losowy przydział do grup	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niejasne ryzyko błędu
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	wysokie ryzyko błędu	wysokie ryzyko błędu	wysokie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu

Kategorie	HERO	C27003	C27002
Niepełne dane na temat wyników	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu
Wybiórcze raportowanie	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niejasne ryzyko błędu
Inne źródła błędów	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu	niskie ryzyko błędu

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności opracowań wtórnych za pomocą narzędzia AMSTAR-II. Przegląd systematyczny Motlagh 2022 uzyskał ocenę bardzo niską, głównie ze względu na nieprzedstawienie listy wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia oraz niepoddanie ocenie błędu publikacji (ang. publication bias). Przegląd [REDACTED]

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny, z wyjątkiem ryzyka wybiórczego raportowania (nie opublikowano wyników dla punktu końcowego czasu do progresji PSA z badania HERO - dane zostały dostarczone Agencji przez Wnioskodawcę, nie przedstawiono wyników OS za pomocą estymatora Kaplana-Meiera).

Ograniczenia dostępnych danych zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla badanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, że REL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno (8 lipca 2022 roku), dlatego też dane RWE nie zostały jeszcze opublikowane;
- w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania bezpośrednio porównującego REL z innymi niż LEU agonistami LHRH, tj. GOS i TRP. Należy podkreślić, że w ramach analizy przedstawiono przegląd systematyczny [REDACTED];
- do analizy włączono badania C27002 i C27003, w których dawka nasycająca podawana w 1. dniu terapii wynosiła 320 mg. Zgodnie z zapisami ChPL dawka nasycająca powinna wynosić 360 mg. Należy zauważyć, że w kolejnych dniach dawka była zgodna z ChPL więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki w dłuższym okresie leczenia – 48 tygodni w badaniu C27002 i 24 tygodnie w badaniu C27003;
- populacja włączona do badania do badania C27003 jest zawężona względem populacji docelowej. Populacja w badaniu obejmuje chorych z chorobą ograniczoną do narządu, którzy kwalifikowali się do terapii ADT w skojarzeniu z radioterapią. Należy podkreślić, że jest to jedyne randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo REL względem DEG. W związku z tym w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki NMA dla porównania REL vs DEG obejmujące większą liczbę chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego;
- ograniczenia badań HERO, C27002 i C27003:
 - w badaniach nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. detection bias). Natomiast brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu czy odpowiedź PSA, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż nie zależą one od subiektywnej oceny chorego;
- ograniczenia badania C27003:
 - badanie C27003 nie zostało zaprojektowane i nie miało mocy statystycznej w celu dokonania formalnego porównania statystycznego REL vs DEG;

- ograniczenia badania C27002:
 - badanie C27002 nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy zaprezentowano uzupełniające dane, przedstawione w dokumencie opublikowanym przez EMA;
 - mała liczebność próby mogła mieć wpływ na moc statystyczną.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- We włączonych badaniach komparatorem (w zakresie populacji nieazjatyckiej) był LEU w dawce 22,5 mg w postaci wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych podawanych raz na 3 miesiące. Obecnie finansowane ze środków publicznych terapie ADT pozwalają na stosowanie dawkowania częstszego (raz na miesiąc – zgodnie z ChPL Reseligo (goserelina) 3,6 mg), jak i mniej częstego (raz na 6 miesięcy -zgodnie z ChPL Eligard (leuproleina) 45 mg). Należy wskazać, iż uwzględnienie jako komparatorów innych schematów dawkowania ADT miałyby prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki badań dla istotnych klinicznie punktów końcowych.
- W dokumencie EMA EPAR 2022 wskazano, iż zarówno pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania HERO, które zostały zbadane statystycznie, mają charakter farmakodynamiczny lub dotyczą biomarkera i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta *per se*.
- Wyniki dla niektórych punktów końcowych pochodzą z nieopublikowanych źródeł - [redacted]
- Nie wskazano, w jaki sposób dobrano populację do oceny punktu końcowego „Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl”. W protokole badania HERO przedstawiono informację, że: stężenie testosteronu będzie monitorowane przez okres do 90 dni u około 100 pacjentów losowo przydzielonych do grupy REL i około 50 pacjentów losowo przydzielonych do grupy octanu LEU, którzy ukończyli 48-tygodniowe leczenie i którzy nie planują rozpoczęcia alternatywnej terapii deprywacji androgenów w ciągu następujących 12 tygodni (lub w ciągu 24 tygodnie po ostatnim wstrzyknięciu octanu leuprolidu)³. Istnieje ryzyko, iż taki sposób doboru grupy badanej zaburzył wcześniej przeprowadzoną randomizację.
- Wynik dla przeżycia całkowitego przedstawiono w postaci „Różnicy między interwencjami” – bezwzględnej różnicy w odsetku przeżyć między porównywanymi grupami. Zgodnie z protokołem badania HERO do oszacowania wpływu badanej terapii na przeżycie całkowite zostanie zastosowany estymator Kaplana-Meiera (K-M). W opinii analityków Agencji zastosowanie estymatora K-M w lepszy sposób odzwierciedlałoby wpływ interwencji i komparatora na przeżycie całkowite, niż uwzględniony przez autorów analizy Wnioskodawcy parametr.
- Nie przedstawiono wyników dla drugorzędowych punktów końcowych badania C27002, które zostały opublikowane na stronie clinicaltrials.gov⁴. Przedstawione wyniki są spójne z wynikami badania HERO. Wnioskodawca wskazuje, że wyniki badania C27002 stanowią jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Poza powyższą uwagę Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje, iż „w ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich, ze względu na znaczne ograniczenia badania C27002 oraz różnice w metodologii.”

³ Testosterone levels will be followed for up to 90 days in approximately 100 patients randomized to relugolix and approximately 50 patients randomized to leuprolide acetate who complete 48 weeks of treatment and who do not plan to start alternative androgen deprivation therapy within the following 12 weeks (or within 24 weeks following the last injection of leuprolide acetate). https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2004325/suppl_file/nejmoa2004325_protocol.pdf [dostęp: 08.08.2023 r.]

⁴ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02083185> [dostęp: 08.08.2023 r.]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badań badanie HERO, badania C27003 oraz badania C27002. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie HERO

Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival)

Estymowany współczynnik przeżycia w 49. tyg. badania wyniósł 98,85% w grupie REL i 97,40% w grupie LEU. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami. Należy wskazać, że OS było eksploracyjnym punktem końcowym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia - badanie HERO

Okres obserwacji	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]
	Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
49 tyg.	98,85 (97,61; 99,45)	622	97,40 (94,86; 98,69)	308	1,46 (0,51; 3,43)

Nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego dla eksploracyjnego punktu końcowego.

Jakość życia

W ramach badania HERO jakość życia oceniano za pomocą trzech kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 i EuroQoL EQ-5D-5L) na początku badania, które wypełniano co 2 do 3 miesięcy w okresie leczenia oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej oceny bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia – badanie HERO

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		LEU		Różnica średnich
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 ($\Delta >0$ dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę, $\Delta <0$ dla objawów oznacza poprawę)						
49 tyg.	Ogółem	-3,8 (18,13)	543	-3,6 (15,70)	257	-0,2
	Funkcjonowanie fizycznego	-4,6 (13,09)		-4,4 (12,29)		-0,2
	Funkcjonowanie dotyczące roli	-6,2 (19,92)		-5,6 (17,84)		-0,6
	Funkcjonowanie emocjonalnego	0,5 (16,12)		-0,5 (13,23)		1,0
	Funkcjonowanie poznawcze	-3,7 (16,77)		-3,8 (16,37)		0,1
	Funkcjonowanie społeczne	-2,7 (18,31)		-4,0 (18,18)		1,3
	Zmęczenie	6,1 (19,46)		7,0 (18,40)		-0,9
	Mdłości i wymioty	0,2 (7,12)		0,8 (6,02)		-0,6
	Ból	1,7 (20,19)		4,0 (21,96)		-2,3
	Duszności	5,3 (19,16)		7,9 (20,25)		-2,6
	Bezsenna	4,8 (25,88)		4,8 (21,82)		0,0
	Utrata apetytu	-0,6 (17,82)		-0,6 (14,86)		0,0
	Zaparcia	1,4 (23,26)		3,5 (18,88)		-2,1
	Biegunka	2,0 (16,70)		1,4 (19,60)		0,6
Problemy finansowe	0,2 (18,28)	0,1 (19,21)	0,1			

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		LEU		Różnica średnich
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-PR25 ($\Delta >0$ dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę, $\Delta <0$ dla objawów oznacza poprawę)						
49 tyg.	Aktywność seksualna	13,9 (26,51)	537	10,8 (27,90)	256	3,1
	Funkcjonowanie seksualne	-9,0 (23,37)		-10,4 (21,10)		1,4
	Objawy związane z leczeniem hormonalnym	10,6 (12,25)		11,4 (13,30)		-0,8
	Objawy związane z układem moczowym	1,1 (15,29)		-0,4 (13,78)		1,5
	Stosowanie środków wspomagających w nietrzymaniu moczu	1,0 (15,41)		0,0 (19,80)		1,0
	Objawy jelitowe	1,2 (8,92)		2,0 (9,51)		-0,8
Zmiana wyniku EuroQoL EQ-5D-5L ($\Delta <0$ oznacza poprawę)						
49 tyg.	Ogółem	-1,5 (14,36)	549	-2,7 (14,57)	259	1,2

Wyniki pochodzą z clinicaltrials.gov. Różnica średnich została obliczona przez Wnioskodawcę.

Supresja testosteronu

Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl), w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania HERO. Szacowany odsetek trwałej supresji testosteronu (<50 ng/dl) wyniósł 96,7% (95% CI: 94,9; 97,9) w grupie REL oraz 88,8% (95% CI: 84,6; 91,8) w grupie LEU. Różnica między grupami wyniosła 7,9% i była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymującej REL. Pozostałe oceniane w badaniu punkty końcowe dot. supresji testosteronu także wskazują na przewagę REL nad LEU. Szczegóły przedstawiono w tabelach i na rycinie poniżej.

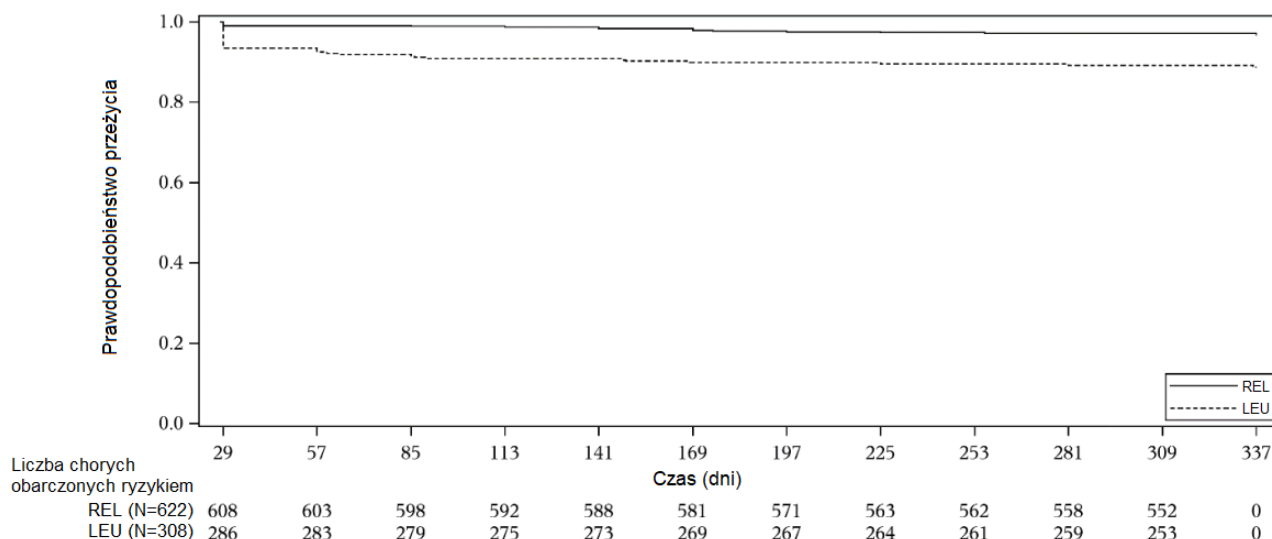
Tabela 14. Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo trwałej supresji testosteronu – badanie HERO

Okres obserwacji	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	IS
	Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
Trwała supresja testosteronu (<50 ng/dl)						
49. tyg.	96,7 (94,9; 97,9)	622	88,8 (84,6; 91,8)	308	7,9 (4,1; 11,8)	TAK

Tabela 15. Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu

Okres obserwacji	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
	Mediana	N	Mediana	N		
Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu						
49 tyg.	b/d	622	b/d	308	0,2621 (0,1489; 0,4613)	TAK*

Istotność została określona na podstawie przedziału ufności.



Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu – badanie HERO

Tabela 16. Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu – badanie HERO

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	IS
		Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl							
Dzień 4.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu – kluczowy II rzędowy PK	56,0 (52,18; 59,97)	622	0,0 (n/o; n/o)	308	56,04 (n/o; n/o)	TAK p<0,001
Dzień 15.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu – kluczowy II rzędowy PK	98,7 (97,56; 99,39)		12,1 (8,88; 16,25)		86,66 (82,91; 90,41)	TAK p<0,001
Dzień 29.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 29. dniu	99,36 (98,43; 99,78)		82,35 (77,87; 86,38)		17,01 (12,69; 21,33)	n/o
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl							
Dzień 4.	Prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl w 4. dniu	6,92 (5,18; 9,22)	622	0,00 (n/o; n/o)	308	6,92 (n/o; n/o)	n/o
Dzień 15.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu – kluczowy II rzędowy PK	78,4 (75,06; 81,53)		1,0 (0,32; 3,00)		77,41 (73,98; 80,83)	TAK p<0,001

Tabela 17. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu – badanie HERO

Okres obserwacji	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu <50 ng/dl						
49 tyg.	4,0 (n/o; n/o)	622	27,0 (23,0; 28,0)	308	b/d	b/d
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu <20 ng/dl						
49 tyg.	15,0 (n/o; n/o)	622	29,0 (n/o; n/o)	308	b/d	b/d

Ocena powrotu stężenia testosteronu

Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl, u chorych którzy ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia, w 90-dniowym okresie obserwacji po badaniu HERO wskazuje, iż więcej pacjentów z ramienia REL osiągało powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl niż pacjenci w ramieniu LEU. Pacjenci z ramienia REL osiągnęli powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl szybciej niż pacjenci z ramienia

LEU. Należy wskazać, iż punkt końcowy nie został formalnie przetestowany. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena powrotu stężenia testosteronu – badanie HERO

Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl						
Okres obserwacji	REL		LEU		Różnica między interwencjami* (95% CI) [%]	IS
	Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
90-dni po zakończeniu leczenia	53,93 (45,20; 63,16)	137	3,23 (0,46; 20,77)	47	50,7 (b/d)	Nie testowano p*=0,002
Czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl						
Okres obserwacji	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
90-dniowy po zakończeniu leczenia	86,0 (65,0; 92,0)	137	112,0 (112,0; n/o)	47	b/d	b/d
Częstość powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl (kluczowy II rzędowy punkt końcowy)						
Okres obserwacji	REL		LEU	LEU	OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
90 dni po zakończeniu leczenia	60 (43,8)	137	2 (4,3)	47	17,53 (4,09; 75,19)	n/d**

*punkt końcowy nie został formalnie przetestowany; ** wartość RD wskazuje na przewagę REL nad LEU [(RD=0,40 (0,29; 0,50)]

Ocena poziomu PSA

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 [odpowiednio 79,4% vs 19,8%; OR=15,63 (11,11; 21,98)]. Odpowiedź w zakresie PSA w 29. dniu badania także wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej REL w porównaniu do grupy stosującej LEU [odpowiednio 94,5% vs 79,2%; OR=4,54 (2,92; 7,06)]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odpowiedź PSA – badanie HERO

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Dzień 15.	Odpowiedź PSA* w 15. dniu z potwierdzeniem w 29. dniu – kluczowy II rzędowy PK	494 (79,4)	622	61 (19,8)	308	15,63 (11,11; 21,98)	0,60 (0,54; 0,65)	2 (2; 2)	TAK p<0,001
Dzień 15.	Odpowiedź PSA* w 15. dniu	498 (80,1)		62 (20,1)		15,93 (11,33; 22,41)	0,60 (0,54; 0,65)	n/d	Nie testowano
Dzień 29.	Odpowiedź PSA* w 29. dniu	588 (94,5)		244 (79,2)		4,54 (2,92; 7,06)	0,15 (0,10; 0,20)	n/d	Nie testowano

*odpowiedź PSA zdefiniowano jako zmniejszenie poziomu PSA o $>50\%$



Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Dzień 15.	Odpowiedź PSA* w 15. dniu z potwierdzeniem w 29. dniu – kluczowy II rzędowy PK	494 (79,4)	622	61 (19,8)	308	15,63 (11,11; 21,98)	0,60 (0,54; 0,65)	2 (2; 2)	TAK p<0,001
Dzień 15.	Odpowiedź PSA* w 15. dniu	498 (80,1)		62 (20,1)		15,93 (11,33; 22,41)	0,60 (0,54; 0,65)	n/d	Nie testowano
Dzień 29.	Odpowiedź PSA* w 29. dniu	588 (94,5)		244 (79,2)		4,54 (2,92; 7,06)	0,15 (0,10; 0,20)	n/d	Nie testowano

Ocena poziomu FSH

Pod koniec 24 tygodnia średnie stężenie FSH (folikulotropina) w grupie REL było o 4,23 IU/l niższe niż w grupie LEU (1,72 IU/l w grupie REL vs 5,95 IU/l w grupie LEU). Różnica między grupami była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Średni poziom FSH – badanie HERO

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		LEU		MD (95% CI) [IU/l]	IS
		Średnia (SD) [IU/l]	N	Średnia (SD) [IU/l]	N		
Koniec 24. tyg.	Stężenie FSH – kluczowy II rzędowy PK	1,72 (1,376)	622	5,95 (3,071)	308	-4,23 (b/d)*	TAK p<0,001

Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację

Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem wolnym od wystąpienia oporności na kastrację (ang. Castration Resistance Free Survival, CRFS) nie odnotowano różnic pomiędzy grupą przyjmującą REL, a grupą przyjmującą LEU w badaniu HERO. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację

Okres obserwacji	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
CRFS – populacja mITT MPP* (kluczowy II rzędowy punkt końcowy)						
49 tyg.	n/o (n/o; n/o)	290	n/o (n/o; n/o)	144	1,0319 (0,6774; 1,5719)	NIE p=0,84
CRFS – populacja mITT FAP (kluczowy II rzędowy punkt końcowy)						
49 tyg.	n/o (n/o; n/o)	717	n/o (n/o; n/o)	357	1,0335 (0,7154; 1,4930)	n/d*

*Zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia - populacja pacjentów z przerzutami (ang. metastatic patient population, MPP)

**Zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia - populacja obejmująca chorych włączonych do analizy końcowej (ang. final analysis population, FAP).

Tabela 23. Szacowane przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację

Okres obserwacji	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	IS
	Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
CRFS – populacja mITT MPP*						
49 tyg.	74,31 (68,56; 79,17)	290	75,27 (66,71; 81,93)	144	-0,96 (-10,20; 8,28)	NIE
CRFS – populacja mITT FAP**						
49 tyg.	86,82 (84,00; 89,18)	717	87,33 (83,21; 90,50)	357	-0,50 (-4,94; 3,93)	n/d***

*Zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia - populacja pacjentów z przerzutami (ang. metastatic patient population, MPP).

**Zmodyfikowana analiza zgodna z zamiarem leczenia - populacja obejmująca chorych włączonych do analizy końcowej (ang. final analysis population, FAP).

***Zgodnie ze strategią badania CRFS u wszystkich chorych (z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami lub bez) nie został formalnie przetestowany w końcowej analizie, ponieważ wyniki w podgrupie chorych z przerzutami nie osiągnęły wyższości statystycznej. Ten punkt końcowy został zatem przeanalizowany jako eksploracyjny; nominalne p=0,8937/0,8671.

Badanie C27002

W badaniu C27002 wskaźnik kastracji (zdefiniowany jako spadek poziomu testosteronu do wartości <50 ng/dl) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. był podobny między analizowanymi grupami (brak istotnych statystycznie różnic). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wskaźnik kastracji - badanie C27002

Okres obserwacji	REL 120 mg		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]
	Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
48 tyg.	90,7 (79,7; 96,9)	54	95,8 (78,9; 99,9)	24	-5,1 (b/d)*

*W badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego, ponieważ dolne granice 95% przedziału ufności dla REL nie przekraczały 90%.

Badanie C27003

W ramach badania C27003 jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25) oraz za pomocą skali oceniającej starzenie się mężczyzn. Zmiany w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia oceniano podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i 12-tygodniowej obserwacji po odstawieniu badanego leku. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia – badanie C27003

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		DEG		MD* (95% CI)
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku EORTC QLQ-C30 ($\Delta >0$ oznacza poprawę)							
C27003 (Dearnaley 2020)	BL-24 tydz.	EORTC QLQ-C30	-10,1 (18,9)	65	-7,5 (13,7)	38	-2,6 (b/d)
	24.-36 tydz.		2,3 (16,6)		0,7 (15,5)		1,6 (b/d)
	BL-36 tydz.		-7,7 (17,8)		-6,8 (16,0)		-0,9 (b/d)
Średnia zmiana wyniku aktywności seksualnej wg skali EORTC QLQ-PR25 ($\Delta >0$ oznacza poprawę)							
C27003 (Dearnaley 2020)	BL-24 tydz.	Aktywność seksualna	-19,7 (29,4)	65	-11,8 (36,3)	38	-7,9 (b/d)
	24.-36 tydz.		12,1 (21,8)		6,6 (22,8)		5,5 (b/d)
	BL-36 tydz.		-7,3 (30,0)		-5,3 (34,7)		-2,0 (b/d)
Średnia zmiana wyniku objawów związanych z HT wg skali EORTC QLQ-PR25 ($\Delta >0$ oznacza pogorszenie)							
C27003 (Dearnaley 2020)	BL-24 tydz.	Objawy związane z terapią hormonalną	13,4 (12,1)	65	12,9 (10,4)	38	0,5 (b/d)
	24.-36 tydz.		-5,0 (10,3)		-1,2 (9,1)		-3,8 (b/d)
	BL-36 tydz.		8,5 (11,3)		11,7 (10,2)		-3,2 (b/d)
Średnia zmiana wyniku wg skali oceniającej starzenie się mężczyzn ($\Delta >0$ oznacza pogorszenie)							
C27003 (Dearnaley 2020)	BL-24 tydz.	Objawy starzenia się mężczyzn	43,6 (52,5)	62	48,2 (41,2)	38	-4,6 (b/d)
	24.-36 tydz.		-15,1 (24,4)	60	-2,9 (18,4)	38	-12,2 (b/d)
	BL-36 tydz.		14,6 (30,0)	62	40,5 (35,4)	38	-25,9 (b/d)
	BL-24 tydz.	Domena oceniająca seksualność	64,6 (89,4)	62	59,5 (68,5)	38	5,1 (b/d)
	24.-36 tydz.		-9,2 (42,4)	60	2,3 (31,3)	38	-11,5 (b/d)
	BL-36 tydz.		31,6 (67,0)	62	51,3 (45,4)	38	-19,7 (b/d)
	BL-24 tydz.	Domena oceniająca funkcje psychologiczne	29,2 (45,6)	62	24,5 (43,7)	38	4,7 (b/d)
	24.-36 tydz.		-11,8 (22,8)	60	-1,1 (36,0)	38	-10,7 (b/d)
	BL-36 tydz.		8,8 (30,7)	62	18,0 (43,9)	38	-9,2 (b/d)
	BL-24 tydz.	Domena oceniająca funkcje somatyczne	45,3 (54,2)	62	59,4 (55,9)	38	-14,1 (b/d)
	24.-36 tydz.		-17,8 (25,2)	60	-2,1 (25,7)	38	-15,7 (b/d)
	BL-36 tydz.		11,8 (29,6)	62	49,7 (47,9)	38	-37,9 (b/d)

Różnica średnich została obliczona przez Wnioskodawcę.

Supresja testosteronu

Wskaźnik kastracji (supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl oraz do poziomu <20 ng/dl) w 24. tygodniu obserwacji badania C27003 nie był różny (na podstawie przedziałów ufności) pomiędzy grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą DEG. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu był podobny w obu grupach. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 26. Wskaźnik kastracji - badanie C27003

Okres obserwacji	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
	n (%)	N	n (%)	N			
Wskaźnik kastracji <50 ng/dl							
24 tyg.	62 (95,4)	65	34 (89,5)	38	2,43 (0,51; 11,50)	0,06 (-0,05; 0,17)	n/d
Wskaźnik kastracji <20 ng/dl							
24 tyg.	53 (81,5)	65	26 (68,4)	38	2,04 (0,81; 5,15)	0,13 (-0,04; 0,31)	n/d

*W badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego.

Tabela 27. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu - badanie C27003

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		DEG	
		Mediana [dni]	N	Mediana [dni]	N
24 tyg.	Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu	4	65	3	38

Ocena powrotu stężenia testosteronu

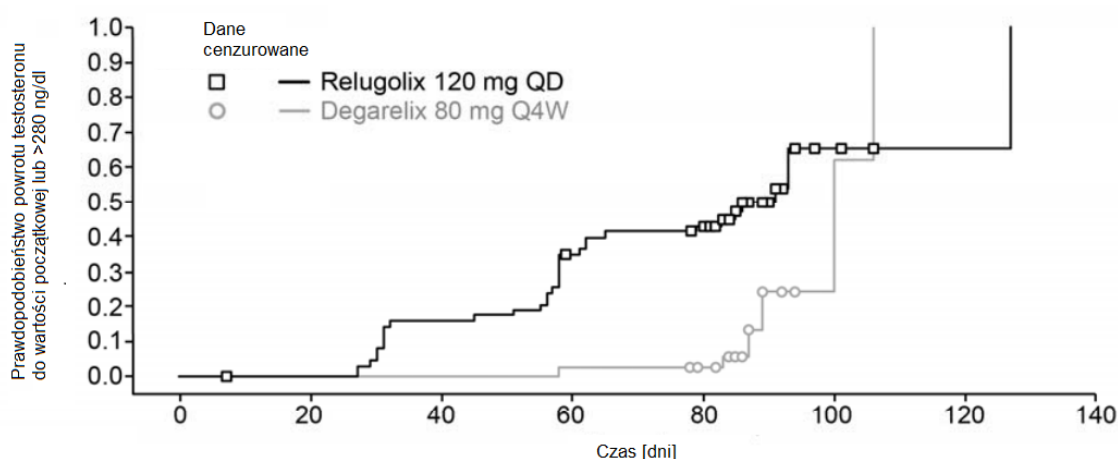
Częstość powrotu stężenia testosteronu do wartości początkowej lub ≥ 280 ng/dl, u chorych którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia, w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji wskazuje, iż więcej pacjentów z ramienia REL (52,3%) osiągało powrót testosteronu do wartości początkowej lub ≥ 280 ng/dl niż pacjenci w ramieniu DEG (15,8%). Punkt końcowy nie został formalnie przetestowany, jednak przedziały ufności dla oszacowanej wartości RD wskazują na przewagę REL nad DEG. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ocena powrotu stężenia testosteronu – badanie C27003

Okres obserwacji	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Powrót stężenia testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl							
36 tyg.	34 (52,3)	65	6 (15,8)	38	5,85 (2,15; 15,88)	0,37 (0,20; 0,53)	n/d*

*Punkt końcowy nie został formalnie przetestowany, jednak wartość RD wskazuje na przewagę REL nad DEG

Dodatkowo, na podstawie krzywej dla czasu przeżycia do powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl, można wskazać, że szybkość powrotu testosteronu po przerwaniu leczenia była większa w grupie leczonej REL w porównaniu do DEG. Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej



Liczba chorych obciążonych ryzykiem

REL	64	63	53	40	33	3	1
DEG	38	38	38	37	33	2	

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl – badanie C27003

Ocena poziomu PSA

Częstość odpowiedzi w zakresie PSA, zdefiniowano jako redukcję PSA o $\geq 50\%$ lub o $\geq 90\%$, w 12 tyg. i 24 tyg. Do 24. tygodnia badania mediana najniższego obserwowanego poziomu PSA wyniosła 0,1 $\mu\text{g/l}$ w obu grupach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Częstość odpowiedzi PSA - badanie C27003

Okres obserwacji	Punkt końcowy	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
12 tyg.	Redukcja PSA $\geq 50\%$	64 (98,5)	65	37 (97,4)	38	1,73 (0,11; 28,48)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d
24 tyg.		64 (98,8)		38 (100,0)		0,56 (0,02; 14,05)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d
12 tyg.	Redukcja PSA $\geq 90\%$	36 (55,4)		18 (47,4)		1,38 (0,62; 3,08)	0,08 (-0,12; 0,28)	n/d
24 tyg.		62 (95,4)		35 (92,1)		1,77 (0,34; 9,25)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d

*Nie przeprowadzono formalnego testowania.

Objętość prostaty

W 8.-12. tygodniu po zakończeniu leczenia objętość prostaty była mniejsza niż na początku w obu badanych grupach. Obserwowane zmniejszenie objętości prostaty było podobne między grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą DEG. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Ocena objętości prostaty - badanie C27003

Okres obserwacji	REL		DEG	
	Mediana	N	Mediana	N
Objętość prostaty [cm³]				
Wartość początkowa	36,5 (zakres: 28,7; 52,5)	65	40,0 (zakres: 32,1; 60,9)	38
8.-12. tydz. po zakończeniu leczenia	25,6 (zakres: 19,1; 42,0)		29,7 (zakres: 22,5; 41,7)	
Zmiana objętości prostaty [%]				
8.-12. tydz. po zakończeniu leczenia	-26,3 (IQR: -32,9; -15,7)	65	-29,1 (IQR: -40,6; -16,7)	38

Ocena poziomu FSH i LH

W 24. tygodniu badania mediana stężenia FSH i LH (hormon luteinizujący) były obniżone względem median na początku badania. Obserwowane obniżenie względem median na początku badania było podobne między badanymi grupami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Poziom FSH i LH - badanie C27003

Okres obserwacji	REL		DEG	
	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N
FSH [IU/l]				
Wartość początkowa	6,7 (5,2; 10,7)	65	7,5 (5,2; 14,5)	38
24 tydz.	0,8 (0,3; 1,5)		0,7 (0,3; 1,6)	
28 tydz.	6,3 (4,0; 9,9)		1,3 (0,7; 2,7)	
LH [mIU/ml]				
Wartość początkowa	4,7 (3,4; 6,9)	65	4,8 (3,1; 6,4)	38
24 tydz.	0,1 (0,1; 0,1)		0,1 (0,1; 0,4)	
28 tydz.	3,1 (1,8; 6,2)		0,2 (0,1; 0,6)	
36 tydz.	10,7 (7,4; 13,7)		1,4 (0,3; 4,7)	

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie HERO

Dla punktu końcowego zgon, poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event, SAE), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event, TEAE) ogółem oraz TEAE związane z badanym lekiem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Dla punktów końcowych TEAE prowadzące do wycofania się z leczenia oraz TEAE prowadzące do wstrzymania leczenia odnotowano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na ich częstsze występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Bezpieczeństwo ogółem - badanie HERO

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zgon											
48 tyg.	Zgon (analiza pierwotna)	Dowolny	7 (1,1)	622	9 (2,9)	308	0,38 (0,14; 1,03)	-0,02 (-0,04; 0,0026)	n/d	NIE	
	Zgon (analiza końcowa)		10 (1,6)**	717	11 (3,6)#	357	0,44 (0,19; 1,06)	-0,02 (-0,04; 0,0030)	n/d	NIE	
SAE											
48 tyg.	SAE ogółem	Dowolny	76 (12,2)	622	47 (15,3)	308	0,77 (0,52; 1,14)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE	
		3. lub 4.	61 (9,8)				35 (11,4)	0,85 (0,55; 1,32)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	SAE związane z badanym lekiem	Dowolny	6 (1,0) [§]				3 (1,0) [^]	0,99 (0,25; 3,99)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	SAE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	10 (1,6)				1 (0,3)	5,02 (0,64; 39,37)	0,01 (0,0011; 0,02)	100 (50; 909)	NIE [§]
TEAE											
48 tyg.	TEAE ogółem	Dowolny	578 (92,9)	622	288 (93,5)	308	0,91 (0,53; 1,58)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
		3. lub 4.	112 (18,0)				63 (20,5)	0,85 (0,61; 1,20)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
	TEAE prowadzące do wycofania się z leczenia	Dowolny	22 (3,5)				1 (0,3)	11,26 (1,51; 83,91)	0,03 (0,02; 0,05)	33 (20; 50)	TAK
	TEAE prowadzące do wstrzymania leczenia	Dowolny	17 (2,7)				0 (0,0)	4,58 (1,65; 12,68)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK
	TEAE związane z badanym lekiem	Dowolny	458 (73,6)				212 (68,8)	1,26 (0,94; 1,71)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
		3. lub 4.	21 (3,4)				8 (2,6)	1,31 (0,57; 2,99)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

*Do analizy końcowej w badaniu HERO zrandomizowano dodatkowych 101 mężczyzn w celu oceny drugorzędowego punktu końcowego CRFS, ogółem do analizy końcowej włączono 1 074, w tym 717 w grupie REL i 357 w grupie LEU [EMA EPAR 2022].

**2 zgony z powodu zawału mięśnia sercowego oraz po jednym z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, ostrej niewydolności oddechowej, ostrego uszkodzenia nerek, niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, raka prostaty, raka prostaty z przerzutami, nieznanego/nagłego pogorszenie stanu zdrowia chorego oraz zgonu bez wskazanej przyczyny.

#2 zgony z powodu zatrzymania krążeniowo-oddechowego, 2 zgony z powodu raka prostaty z przerzutami oraz po jednym z powodu raka prostaty, zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19, zabójstwa, krwotoku mózgowego, zastoinowej niewydolności serca ze zwężeniem zastawki aortalnej, niewydolności krążeniowo-oddechowej z towarzyszącym krwawieniem z nosa oraz zatrzymania krążeniowo-oddechowego z zespołem dysfunkcji wielonarządowej.

§Krwotok z wrzodu żołądka, ostry zawał mięśnia sercowego, złamanie szyjki kości udowej, ostra niewydolność lewej komory i zwężenie zastawki aortalnej (oba u jednego chorego), ostry zespół wieńcowy i zapalenie tkanki łącznej (oba u jednego chorego) oraz niewydolność serca, zastoinowa i przewlekła choroba nerek (oba u jednego chorego) [EMA EPAR 2022].

[^]Niewydolność serca, dysfunkcja węzła zatokowego oraz hiperglikemia i przemijający napad niedokrwienności (oba u jednego chorego) [EMA EPAR 2022].

[§]Wnioskodawca wskazał, iż wartość jest istotna statystycznie pomimo przekroczenia wartości 1 oszacowanego przedziału ufności dla parametru OR.

W ramach analizy poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. SAE – badanie HERO

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	3.	50 (8,0)	622	31 (10,1)	308	0,78 (0,49; 1,25)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
		4.	6 (1,0)*		2 (0,6)**		1,49 (0,30; 7,43)	0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
48 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	3 (0,5)	622	2 (0,6)	308	0,74 (0,12; 4,46)	-0,0017 (-0,01; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
48 tyg.	Rak gruczołu krokowego z przerzutami	Dowolny	2 (0,3)	622	2 (0,6)	308	0,49 (0,07; 3,52)	-0,0033 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
48 tyg.	Niedokrwistość	Dowolny	0 (0,0)	622	3 (1,0)	308	0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
48 tyg.	Stan przedomdleniowy	Dowolny	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE
	Omdlenie	Dowolny	0 (0,0)		2 (0,6)		0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE
	Przebiegi atak niedokrwienne	Dowolny	0 (0,0)		3 (1,0)		0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	NIE
Zaburzenia serca									
48 tyg.	Ostry zawał mięśnia sercowego	Dowolny	5 (0,8)	622	1 (0,3)	308	2,49 (0,29; 21,39)	0,0048 (-0,0047; 0,01)	NIE
	Zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	Dowolny	0 (0,0)		3 (1,0)		0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
48 tyg.	Krwotok mózgowy	Dowolny	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
48 tyg.	Ostre uszkodzenie nerek	Dowolny	4 (0,6)	622	1 (0,3)	308	1,99 (0,22; 17,85)	0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
48 tyg.	Przepuklina pachwinowa	Dowolny	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE

*Zapalenie wsierdzia i wstrząs septyczny (oba u jednego chorego), ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienne, myśli samobójcze i przewlekła choroba nerek.

**Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby u jednego chorego, obrzęk płuc i rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych u drugiego chorego.

W badaniu HERO odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą LEU w częstości występowania nadciśnienia (mniejsze częstość występowania w ramieniu REL).

W zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania odnotowano 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, w grupie pacjentów przyjmujących REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Dla punktu końcowego biegunka dowolnego stopnia odnotowano istotnie statystycznie częstszej jej występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU.

Wyniki dla wybranych poszczególnych punktów końcowych oraz dla punktów końcowych, gdzie odnotowano znamienne statystycznie różnice przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wybrane poszczególne zdarzenia niepożądane – badanie HERO

Punkt końcowy		REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia naczyniowe - TEAE związanych z badanym lekiem										
Uderzenia gorąca		337 (54,2)	622	159 (51,6)	308	1,11 (0,84; 1,46)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE	
Nadciśnienie		18 (2,9)		19 (6,2)		0,45 (0,23; 0,88)	-0,03 (-0,06; -0,0028)	34 (17; 358)	TAK	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - TEAE związanych z badanym lekiem										
Zmęczenie		118 (19,0)	622	52 (16,9)	308	1,15 (0,80; 1,65)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE	
Astenia		25 (4,0)		16 (5,2)		0,76 (0,40; 1,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych - TEAE związanych z badanym lekiem										
Zwiększenie masy ciała		40 (6,4)	622	20 (6,5)	308	0,99 (0,57; 1,72)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
Punkt końcowy		Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (występujące z częstością ≥2%)										
Zdarzenia sercowo-naczyniowe [^]		Dowolny	24 (3,9)	622	22 (7,1)	308	0,52 (0,29; 0,95)	-0,03 (-0,07; -0,0003)	NNT=34 (15; 3 334)	TAK
MACE ^{&}	Ogółem	Dowolny	18 (2,9)		19 (6,2)		0,45 (0,23; 0,88)	-0,03 (-0,06; -0,003)	NNT=34 (17; 334)	TAK
		3. lub 4.	8 (1,3)	4 (1,3)	0,99 (0,30; 3,31)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Chorzy bez MACE w wywiadzie	Dowolny	15 (2,8)	538	11 (4,2)	263	0,66 (0,30; 1,45)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d
	Chorzy z MACE w wywiadzie	Dowolny	3 (3,6)	84	8 (17,8)	45	0,17 (0,04; 0,68)	-0,14 (-0,26; -0,02)	NNT=8 (4; 50)	TAK
	MACE* – zdarzenia sercowo-naczyniowa	Dowolny	9 (1,4)	622	2 (0,6)	308	2,25 (0,48; 10,46)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	MACE** – zdarzenia naczyniowo-mózgowe	Dowolny	4 (0,6)		10 (3,2)		0,19 (0,06; 0,62)	-0,03 (-0,05; -0,01)	NNT=34 20; 100)	TAK
Choroba niedokrwienna serca	Dowolny	15 (2,4)		5 (1,6)		1,50 (0,54; 4,16)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia żołądka i jelit - TEAE										
Zaparcie [#]	Dowolny	76 (12,2)	622	30 (9,7)	308	1,29 (0,83; 2,02)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE	
	3. lub 4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Biegunka [§]	Dowolny	76 (12,2)	21 (6,8)	1,90 (1,15; 3,15)	0,05 (0,02; 0,09)	NNH=20 (11; 50)	TAK			
	3. lub 4.	0 (0,0)	0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE			
Nudności	Dowolny	36 (5,8)		13 (4,2)		1,39 (0,73; 2,67)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE	
Trudności z przełykaniem	≥3.	0 (0,0)		2 (0,6)		0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	n/d	NIE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - TEAE										
Nadmierna potliwość	Dowolny	15 (2,4)	622	16 (5,2)	308	0,45 (0,22; 0,92)	-0,03 (-0,06; -0,0003)	NNT=34 (17; 3 334)	TAK	

W tabeli przedstawiono wyniki dla 48 tyg. okresu obserwacji.

[^]Obejmowały zawał mięśnia sercowego, krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyń mózgowych, zgony z dowolnej przyczyny i chorobę niedokrwienną serca.

[&]obejmowały zawał mięśnia sercowego, krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyniowo-mózgowe oraz zgony z dowolnej przyczyny.

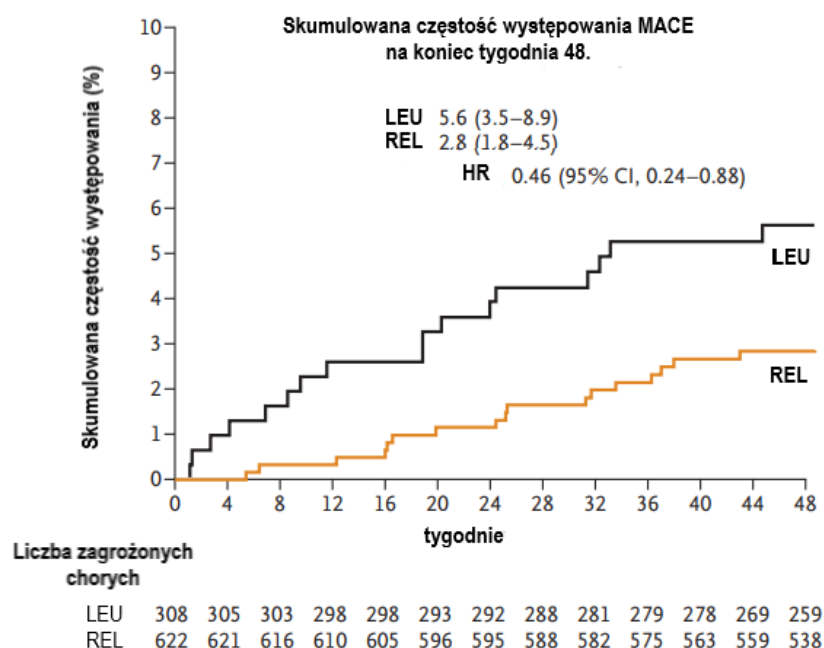
*Obejmowały zawał mięśnia sercowego.

**Obejmowały krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyniowo-mózgowe.

[#]Wszystkie zgłoszone przypadki zaparcia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopień), jeden chory z grupy REL został wycofany z badania z powodu nieciężkiego zaparcia stopnia 2.

[§]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.

Dla punktu końcowego skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE przedstawiono krzywe Kaplana Meiera dotyczące prawdopodobieństwa częstości występowania zdarzeń MACE w grupie leczonej REL i LEU przez 48 tygodni. Ryzyko wystąpienia zdarzeń MACE było 54% niższe w grupie REL w porównaniu z grupą LEU (HR=0,46; 95% CI: 0,24; 0,88). Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa występowania zdarzeń MACE – badanie HERO

Badanie C27002

Dla punktu końcowego zgon, SAE oraz zdarzenia niepożądane ogółem nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Dla punktów końcowego zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku odnotowano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na ich częstsze występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Bezpieczeństwo ogółem - badanie C27002

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
48 tyg.	Zgon ogółem*	Dowolny	4 (7,4)	54	1 (4,2)	24	1,84 (0,19; 17,39)	0,03 (-0,07; 0,14)	n/d	NIE
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Dowolny	0 (0,0)		1 (4,2)		0,04 (0,0006; 2,71)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
48 tyg.	SAE ogółem	Dowolny	2 (3,7)	54	2 (8,3)	24	0,42 (0,06; 3,20)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	NIE
	SAE związane z badanym lekiem	Dowolny	1 (1,9)**		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,20)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
	SAE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
48 tyg.	AE ogółem	Dowolny	50 (92,6)	54	23 (95,8)	24	0,54 (0,06; 5,14)	-0,03 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE
		≥3.	4 (7,4)		2 (8,3)		0,88 (0,15; 5,17)	-0,01 (-0,14; 0,12)	n/d	NIE
	AE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	2 (3,5)		0 (0,0)		4,32 (0,21; 88,76)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
	AE prowadzące do modyfikacji dawki leku	Dowolny	8 (14,8)		0 (0,0)		4,90 (1,01; 23,65)	0,15 (0,04; 0,26)	6 (3; 25)	TAK

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	AE związane z badanym lekiem	Dowolny	45* (83,3)	65	18 (75,0)	38	1,67 (0,52; 5,36)	0,08 (-0,12; 0,28)	n/d	NIE
		≥3.	1 (1,9)		1 (4,2)		0,43 (0,03; 7,24)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE

W innej części dokumentu EMA EPAR 2019 wskazano, że ≥1AE związane z badanym lekiem wystąpiło u 46 (85,2%) chorych w grupie REL, przyczyna rozbieżności nie jest znana

*Zaden zgon, który zgłoszono w badaniu C27002 nie był związany z badanym lekiem.

**Udar zatorowy.

Dla zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem oraz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami, z wyjątkiem punktu końcowego „Zaćma – stopień nasilenia dowolny”, który znamienne statystycznie częściej obserwowano w ramieniu REL [11/54(20,4%)] w porównaniu do grupy LEU [0/0(0%)] – OR=5,26 (1,33; 20,75); RD= 0,20 (0,08; 0,32); NNH=5 (3; 12).

Badanie C27003

Dla punktu końcowego zgon, SAE nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu C27003. Odnotowano znamienne statystyczną mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 1.-2. stopnia w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej DEG. Dla pozostałych punktów związanych z TEAE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo w tabeli przedstawiono wyniki poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dla których odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą przyjmującą REL a DEG (mniejsza częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia i zwiększonego stężenia ALT w grupie przyjmującej REL).

Tabela 36. Bezpieczeństwo ogółem - badanie C27003

Okres obserwacji	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgon										
24 tyg.	Zgon	Dowolny	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
24 tyg.	SAE ogółem	Dowolny	1 (1,5)*	65	3 (7,9) [#]	38	0,18 (0,02; 1,82)	-0,06 (-0,15; 0,03)	n/d	NIE
	SAE związane z leczeniem	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
24 tyg.	TEAE ogółem [§]	1.-2.	56 (86,2)	65	37 (97,4)	38	0,17 (0,02; 1,38)	-0,11 (-0,21; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
		≥3.	1 (1,5)		4 (10,5)		0,13 (0,01; 1,24)	-0,09 (-0,19; 0,01)	n/d	NIE
	TEAE związane z badanym lekiem	Dowolny	50 (76,9)		28 (73,7)		1,19 (0,47; 3,00)	0,03 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
		≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki badanego leku	Dowolny	2 (3,1)	0 (0,0)	4,95 (0,28; 88,83)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
24 tyg.	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1.-2.	0 (0,0)	65	4 (10,5)	38	0,06 (0,01; 0,48)	-0,11 (-0,21; -0,0028)	10 (5; 358)	TAK
		≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
24 tyg.	Zwiększone stężenie ALT	1.-2.	0 (0,0)	65	5 (13,2)	38	0,06 (0,01; 0,38)	-0,13 (-0,24; -0,02)	8 (5; 50)	TAK
		≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieosiągalne do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

*Ból głowy i nadciśnienie.

[#]Wirusopodobne zapalenie przełyku, wypadek drogowy i międzybłoniak złośliwy z wysiękiem opłucnowym

[§]Leczenie wspomagające stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych przyjmowało 52% (34/65) chorych w ramieniu REL i 71% (27/38) w ramieniu DEG. Wapń i/lub witaminę D przyjmowało odpowiednio 32% (21/65) i 37% (14/38) chorych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Orgovyx):

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) i Wosk carnauba (E903)].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wydłużenie odstępu QT/QTc

Leczenie za pomocą deprywacji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT. U pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, jak również u pacjentów jednocześnie stosujących produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT lekarze powinni przed wprowadzeniem produktu leczniczego Orgovyx ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwości rozwoju częstoskurczu typu torsade de pointes. W dokładnym badaniu QT/QTc wykazano brak swoistego wpływu relugoliksu na wydłużenie odstępu QTc.

Choroba układu sercowo-naczyniowego

W literaturze medycznej zgłaszano chorobę układu sercowo-naczyniowego, taką jak zawał mięśnia sercowego i udar, u pacjentów poddawanych leczeniu za pomocą deprywacji androgenowej. Dlatego należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego.

Zmiany gęstości kości

Długotrwała supresja testosteronu u mężczyzn, którzy przeszli zabieg wycięcia jądra lub byli leczeni agonistą receptora GnRH lub antagonistą GnRH, jest powiązana ze zmniejszoną gęstością kości. U pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zmniejszona gęstość kości może prowadzić do rozwoju osteoporozy i wzrostu ryzyka złamania kości.

Zaburzenia czynności wątroby

Do długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem relugoliksu nie włączano pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi schorzeniami wątroby. Obserwowano łagodne i przejściowe wzrosty aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), ale nie towarzyszył temu wzrost stężenia bilirubiny ani nie wiązało się to z objawami klinicznymi. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi schorzeniami wątroby. Nie oceniano farmakokinetyki relugoliksu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na relugoliks u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być zwiększona nawet 2-krotnie. Ponieważ mniejsza dawka relugoliksu nie jest dostępna, należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przy podawaniu dawki 120 mg relugoliksu raz na dobę. Nie jest znana ilość relugoliksu usuwana przez hemodializę.

Monitorowanie antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA)

Wpływ produktu leczniczego Orgovyx należy monitorować poprzez sprawdzanie parametrów klinicznych i oznaczanie poziomów antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) w surowicy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

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%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany parametrów laboratoryjnych

Zmiany wartości parametrów laboratoryjnych obserwowane przez okres do 1 roku leczenia w badaniu fazy III (N = 622) mieściły się w tym samym zakresie w przypadku produktu leczniczego Orgovyx i agonisty GnRH (leuproreliny) stosowanego jako czynny produkt porównawczy. Aktywności ALT i/lub AST ponad 3 razy przekraczające górną granicę normy (GGN) zgłaszano po leczeniu produktem leczniczym Orgovyx w przypadku 1,4% pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia wartości były prawidłowe. U 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Orgovyx stwierdzono wzrost aktywności ALT do 3./4. stopnia, a u 0% wzrost aktywności AST do 3./4. stopnia. Żadne z tych zdarzeń nie było powiązane ze wzrostem stężenia bilirubiny.

Stężenie hemoglobiny spadło o 10 g/L w okresie do 1 roku leczenia. Znaczny spadek stężenia hemoglobiny (≤ 105 g/L) zaobserwowano u 4,8% pacjentów po leczeniu produktem leczniczym Orgovyx, przy czym spadki do 3./4. stopnia odnotowano u 0,5% pacjentów. Stężenie glukozy wzrosło do 3./4. stopnia u 2,9%, a stężenie triglicerydów wzrosło do 3./4. stopnia u 2,0% obserwowanych pacjentów.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL i EMA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Orgovyx przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków, nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa, dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁵, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 07.08.2023 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Orgovyx od czasu wprowadzenia leku na rynek to 3 963.

Najczęściej raportowaną kategorią działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania - 1033 [14% wszystkich ADRs, w tym najczęściej zmęczenie (478), zgon (185) i astenia (179)]. Pozostałe najczęściej zgłaszane (>5%) kategorie działań niepożądanych to: zaburzenia przewodzenia pokarmowego -467, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach – 518, badania diagnostyczne – 529, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – 431, zaburzenia układu nerwowego – 477, zabiegi i procedury medyczne – 1 402, zaburzenia naczyniowe – 764.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej dla leku Orgovyx (relugoliks) stosowanego w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto terapie ADT finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj degareliks lub leuprorelina lub goserelina lub tryptorelina. W większości odnalezionych wytycznych klinicznych autorzy nie skupiali się na poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład ADT. Brak jest

⁵ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 07.08.2023 r.]

preferowanego leku zalecanego jako ADT. Do relugoliku odniesiono się w najnowszych wytycznych i wskazano, iż jest to jedna z opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania jako ADT.

W ramach przeglądu systematycznego autorzy analizy ostatecznie odnaleźli:

- 3 otwarte badania randomizowane:
 - badanie HERO, fazy III (publikacja pełnotekstowa Shore 2020, dokument EMA EPAR 2022, ab. konf. Tutrone 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliku oraz leuproreliny, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego;
 - badanie C27002, fazy II (dokument EMA EPAR 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliku oraz leuproreliny, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego;
 - badanie C27003, fazy II (publikacja pełnotekstowa Dearnaley 2020, dokument EMA EPAR 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliku oraz degarelikisu, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z rozpoznany gruczolakorakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, będących w grupie średniego ryzyka (T2b-T2c lub wynik Gleasona 7 lub PSA 10-20 ng/ml). Do badania włączano chorych kwalifikujących się do 6-miesięcznej neoadiuwantowej lub adjuwantowej ADT w skojarzeniu z radioterapią.
- Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową opisany w pracy Motlagh 2022, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa relugoliku z degareliksem.
- A także prace otrzymane od Wnioskodawcy:
 - przegląd dla badań RCT opisany w dokumencie [REDACTED]
 - przegląd dla badań obserwacyjnych opisany w dokumencie [REDACTED]

Do powyższych prac wtórnych nie włączono dodatkowych badań pierwotnych najwyższej jakości względem przeglądu systematycznego badań pierwotnych Wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności

Badanie HERO

Estymowany współczynnik przeżycia w 49. tyg. badania wyniósł 98,85% w grupie REL i 97,40% w grupie LEU. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami. Należy wskazać, że OS było eksploracyjnym punktem końcowym.

W ramach badania HERO jakość życia oceniano za pomocą trzech kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 i EuroQoL EQ-5D-5L) na początku badania, które wypełniano co 2 do 3 miesięcy w okresie leczenia oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej oceny bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach.

Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl), w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia stanowiło pierwszorzędkowy punkt końcowy badania HERO. Szacowany odsetek trwałej supresji testosteronu (<50 ng/dl) wyniósł 96,7% (95% CI: 94,9; 97,9) w grupie REL oraz 88,8% (95% CI: 84,6; 91,8) w grupie LEU. Różnica między grupami wyniosła 7,9% i była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymujące REL. Pozostałe oceniane w badaniu punkty końcowe dot. supresji testosteronu także wskazują na przewagę REL nad LEU.

Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl, u chorych którzy ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia, w 90-dniowym okresie obserwacji po badaniu HERO wskazuje, iż więcej pacjentów z ramienia REL osiągało powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl niż pacjenci w ramieniu LEU. Pacjenci z ramienia REL osiągnęli powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl szybciej niż pacjenci z ramienia 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 [odpowiednio 79,4% vs 19,8%; OR=15,63 (11,11; 21,98)]. Odpowiedź w zakresie PSA w 29. dniu badania także wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej REL w porównaniu do grupy stosującej LEU [odpowiednio 94,5% vs 79,2%; OR=4,54 (2,92; 7,06)].

Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem wolnym od wystąpienia oporności na kastrację (ang. Castration Resistance Free Survival, CRFS) nie odnotowano różnic pomiędzy grupą przyjmującą REL, a grupą przyjmującą LEU.

Badanie C27002

Wskaźnik kastracji (zdefiniowany jako spadek poziomu testosteronu do wartości <50 ng/dl) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. był podobny między analizowanymi grupami.

Badanie C27003

W ramach badania C27003 jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25) oraz za pomocą skali oceniającej starzenie się mężczyzn. Zmiany w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia oceniano podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i 12-tygodniowej obserwacji po odstawieniu badanego leku. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach.

Wskaźnik kastracji (supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl oraz do poziomu <20 ng/dl) w 24. tygodniu obserwacji badania C27003 nie był różny (na podstawie przedziałów ufności) pomiędzy grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą DEG. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu był podobny w obu grupach.

Częstość powrotu stężenia testosteronu do wartości początkowej lub ≥ 280 ng/dl, u chorych którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia, w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji wskazuje, iż więcej pacjentów z ramienia REL (52,3%) osiągało powrót testosteronu do wartości początkowej lub ≥ 280 ng/dl niż pacjenci w ramieniu DEG (15,8%). Punkt końcowy nie został formalnie przetestowany, jednak przedziały ufności dla oszacowanej wartości RD wskazują na przewagę REL nad DEG.

Częstość odpowiedzi w zakresie PSA, zdefiniowano jako redukcję PSA o $\geq 50\%$ lub o $\geq 90\%$, w 12 tyg. i 24 tyg. i była podobna w obu badanych grupach.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie HERO

Dla punktu końcowego zgon, poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event, SAE), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event, TEAE) ogółem oraz TEAE związane z badanym lekiem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Dla punktów końcowych TEAE prowadzące do wycofania się z leczenia oraz TEAE prowadzące do wstrzymania leczenia odnotowano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na ich częstsze występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. W ramach analizy poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu HERO odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą LEU w częstości występowania nadciśnienia (mniejsze częstość występowania w ramieniu REL).

W zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania odnotowano 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, w grupie pacjentów przyjmujących REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Dla punktu końcowego biegunka dowolnego stopnia odnotowano istotnie statystycznie częstszą jej występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU.

Badanie C27002

Dla punktu końcowego zgon, SAE oraz zdarzenia niepożądane ogółem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Dla punktów końcowego zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku odnotowano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na ich częstsze występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Dla zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem oraz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami, z wyjątkiem punktu końcowego „Zaćma – stopień nasilenia dowolny”, który znamienne statystycznie częściej obserwowano w ramieniu REL w porównaniu do grupy LEU.

Badanie C27003

Dla punktu końcowego zgon, SAE nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu C27003. Odnotowano znamienne statystyczną mniejszą częstość występowania zdarzeń

niepożądanych związanych z leczeniem 1.-2. stopnia w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej DEG. Dla pozostałych punktów związanych z TEAE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Dodatkowo odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą przyjmującą REL a DEG (mniejsza częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia i zwiększonego stężenia ALT w grupie przyjmującej REL).

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%).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w 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%).

Interpretując wyniki włączonych randomizowanych badań, należy wskazać, iż wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest otwarty charakter włączonych badań RCT; mała liczebność pacjentów włączonych do badań C27002 i C27003 oraz brak przeprowadzenia formalnej oceny statystycznej ich wyników, populacja włączona do badania C27003 była zawężona względem populacji docelowej - populacja w badaniu obejmowała wyłącznie chorych z chorobą ograniczoną do narządu, którzy kwalifikowali się do terapii ADT w skojarzeniu z radioterapią; badanie C27002 nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji. W dokumencie EMA EPAR 2022 wskazano, iż zarówno pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania HERO, które zostały zbadane statystycznie, mają charakter farmakodynamiczny lub dotyczą biomarkera i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta *per se*.

Dodatkowo warto wskazać, Orgovyx ma inną drogę podania (doustne) i postać farmaceutyczną (tabletki powlekane) niż obecnie finansowane terapie ADT. W związku z drogą podania leku w wytycznych NCCN wskazano, iż można rozważyć ciągłe monitorowanie pod kątem utrzymującego się zahamowania stężenia testosteronu (<50 ng/dl), a relugoliks może nie być preferowanym lekiem, jeśli nie ma pewności co do przestrzegania zaleceń do terapii przez pacjenta.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Określenie opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce relugoliku (REL, produkt leczniczy Orgovyx) w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Technika analityczna

Z uwagi na wykazane w Analizie klinicznej Wnioskodawcy istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a leuproreliną

w analizie ekonomicznej dla powyższych porównań przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Dodatkowo, ze względu na wykazanie w ramach Analizy klinicznej Wnioskodawcy podobnej skuteczności między REL a DEG w przypadku powyższego porównania zastosowano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

Porównywane interwencje

W ramach CUA, interwencję – lek Orgovyx porównano ze stosowaniem leuproreliny (LEU), tryptoreliny (TRP) i gosereliny (GOS) - REL vs LEU, REL vs TRP, REL vs GOS. W ramach CMA, interwencję – lek Orgovyx porównano ze stosowaniem degarelikstu (DEG) - REL vs DEG.

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy wynoszący 26 lat.

Model

Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel. Model globalny został przystosowany do warunków polskich. W analizie wykorzystano model niejednorodny, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

W analizie przyjęto długość 1 cyklu wynoszący 3 miesiące (tj. 91,31 dni). Wnioskodawca nie zastosował korekty połowy cyklu. Modelowano przebieg leczenia w kohorcie pacjentów odzwierciedlającej kohortę z badania klinicznego HERO porównującego relugoliks oraz leuprorelinę, obejmującego chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego, którzy wymagali co najmniej rocznego leczenia za pomocą deprywacji androgenowej i nie byli kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii z zamiarem wyleczenia.

[Redacted text block]

Pacjenci wchodzą do modelu w jednym z trzech stanów zdrowia związanych z zaawansowaniem klinicznym raka gruczołu krokowego.

Wyżej opisane sytuacje wiążą się z przejściem pacjentów do innego stanu zdrowia lub pozostaniem w tym samym stanie zdrowia.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 3-miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu) w horyzoncie dożywoć. Założono, iż przejście jednego stanu zdrowia do drugiego następuje na początku lub na końcu każdego cyklu.

[Redacted text block]

Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności. W związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzona za pomocą EQ 5D, gdzie

Schemat struktury modelu Wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rycina 5. Schemat struktury modelu Wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Podstawowe wartości wejściowe dot. pacjentów w modelu (wiek początkowy, średnia masa ciała, powierzchnia ciała) określono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania HERO, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Początkowe rozkłady stanów zdrowia, czyli prawdopodobieństwa trafienia do poszczególnych początkowych stanów zdrowia w modelu oparto na charakterystyce choroby u pacjentów włączonych do badania HERO [Shore 2020]. W analizie założono, że miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego (chorzy leczeni) dotyczy 27% chorych, nawrotowy rak gruczołu krokowego (chorzy leczeni) - 41%, natomiast przerzutowy hormonozależny rak gruczołu krokowego (bez kastracji) - 32% chorych.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następują parametry dot. skuteczności klinicznej:

- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy uwzględnionymi w modelu stanami;

Zaimplementowane w postaci macierzy z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami (przedstawione w dołączonym do analizy arkuszu kalkulacyjnym).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block];
- [Redacted text block];
- [Redacted text block];
- [Redacted text block].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

w przypadku gdy przeżycie całkowite (OS) chorych było wyższe niż w populacji generalnej, uwzględniano dodatkowo śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia dla Polski publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2021), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku

- Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie publikacji Lord 2013 oraz danych dostarczonych przez Wnioskodawcę. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych. Dane uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) nieprowadzących do śmierci, a także [REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne (kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne):

- Koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia w stanach nmCRPC oraz mCRPC).
 - Do oszacowania kosztów leków wzięto pod uwagę zużycie zasobów (dawkowanie) oraz ceny jednostkowe poszczególnych leków.
 - Dawkowanie leków stosowanych w poszczególnych stanach zdrowia z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia (model dopuszcza możliwość stosowania przez chorych do trzech dodatkowych linii leczenia po przejściu do stanu mCRPC, natomiast w przypadku nmCRPC będzie to jedna dodatkowa linia) określono na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych lub zgodnie z zapisami programu lekowego leczenia raka gruczołu krokowego.
 - Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy, natomiast koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych i sprawozdań NFZ, oraz komunikatów DGL.
- Koszty przepisania i podania leków.
 - Koszt podania substancji uwzględnionych w analizie zależy od formy w jakiej występują leki. W przypadku substancji do podania doustnego nie będzie wiązało się to z dodatkowymi kosztami (założenie Wnioskodawcy), natomiast w przypadku leków do wstrzyknięcia podskórnego, infuzji dożylniej w ramach chemioterapii /w ramach programu lekowego /radiofarmaceutyku w ramach programu lekowego, koszty przepisania i podania leków wynoszą odpowiednio 75,00 PLN, 557,00 PLN, 486,72 PLN, 600,00 PLN (zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ: w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe).
- Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
 - W analizie dokonano wyceny poszczególnych świadczeń/badań, następnie wyznaczono liczbę wizyt na rok, by określić całkowity koszt dzienny i miesięczny koszt monitorowania chorych:

Jednorazowy koszt wizyty ambulatoryjnej u konsultanta oraz wizyty u onkologa określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, wynosi on 75,00 PLN.

Koszt wizyty pielęgniarki jest kosztem zryczałtowanym i rozliczany jest poprzez roczną stawkę kapitacyjną. Koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu.

Koszt wykonania rezonansu magnetycznego określono na podstawie kosztu świadczenia MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, wynosi on 746,00 PLN, natomiast scyntygrafia całego ciała – 388,00 PLN.

Koszt wykonania morfologii krwi 8-parametrowej określono na podstawie kosztu świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, wynosi on 44,00 PLN.

Koszt wykonania badań z zakresu oceny funkcjonowania wątroby i nerek określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, wynosi on 75,00 PLN.

Jednorazowy koszt wykonania badania określającego antygen swoisty dla stercza (PSA) całkowity określono na podstawie kosztu świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, wynosi on 44,00 PLN.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
 - Występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących REL oraz LEU określono na podstawie danych z badania HERO. Ponadto ze względu na wykazanie w ramach AKL Wnioskodawcy podobnej skuteczności między REL a DEG w przypadku DEG przyjęto taką samą częstość występowania zdarzeń niepożądanych jak dla REL.

- Założono, że ich leczenie będzie rozliczane jednorazowo, koszt pojedynczego zdarzenia niepożądanego określono na podstawie kosztu świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, wynosi on 75,00 PLN.
- Koszty leczenia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE).
 - Uwzględnione zostały następujące poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz inne poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe definiowane jako niewydolność serca.
 - W ramach kosztów leczenia MACE uwzględniono średni koszt hospitalizacji i hospitalizacji zakończonej zgonem w oparciu o wybrane grupy JGP (liczba hospitalizacji wybranych grup JGP oraz liczba zgonów dla wybranych grup JGP) z podkatalogu dotyczącego chorób układu krążenia (dla zawału mięśnia sercowego i niewydolności serca) lub chorób układu nerwowego (dla udaru mózgu).
 - Koszty opieki ambulatoryjnej po MACE oszacowano w oparciu o dane dotyczące kosztów i powszechności wizyt w gabinecie kardiologicznym i wizyty w gabinecie lekarza POZ pacjentów po zawale mięśnia sercowego oraz w oparciu o dane dotyczące kosztów i powszechności opieki neurologicznej stosowanej przez chorych po udarze mózgu. Koszty opieki ambulatoryjnej pacjentów z niewydolnością serca oszacowano w oparciu o częstotliwość wizyt kontrolnych na podstawie kosztu świadczenia W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu).
 - Koszty rehabilitacji MACE po zawale mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o dane dotyczące częstości i kosztów stosowania rehabilitacji stacjonarnej i ambulatoryjnej ważne m.in. liczbą chorych stosujących dany typ rehabilitacji oraz odsetkiem chorych po zawale mięśnia sercowego stosujących rehabilitację. Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęto na podstawie AE Xarelto 2019. Koszty rehabilitacji z powodu niewydolności serca obliczono jako iloraz kosztów przeznaczonych przez NFZ na rehabilitację leczniczą niewydolności serca w 2012 roku oraz liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce. W każdym rodzaju MACE uwzględniono również wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS).
- Koszty opieki paliatywnej.
 - Chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej. W analizie wzięto pod uwagę wycenę punktową świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej oraz hospicjum stacjonarnym ze względu na sposób żywienia chorych, średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej oraz odsetek chorych przebywających w oddziale medycyny paliatywnej oraz w hospicjum stacjonarnym.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA oraz CMA uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy REL vs LEU (CUA) – perspektywa NFZ/ wspólna

*wartości kosztowe przybliżono do pełnych PLN, kalkulacje dotyczą również pozostałych tabel przedstawionych w niniejszym rozdziale

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy REL vs TRP (CUA) – perspektywa NFZ/ wspólna

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy REL vs GOS (CUA) – perspektywa NFZ/ wspólna

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy REL vs DEG (CMA) – perspektywa NFZ/ wspólna

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania REL z terapiami alternatywnymi, oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Orgovyx, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla REL vs LEU, REL vs TRP i REL vs GOS odpowiednio:

W ramach CMA Wnioskodawca wykonał analizę progową dla wnioskowanej technologii, przy której inkrementalna wartość kosztów różniących (REL vs DEG) równa się zero. Oszacowana cena progowa wynosi

⁶ 175 926 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych (min-max). W analizie uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartości w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
A	Stopa dyskonta	min	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i wyn ków zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT
		max		5% dla kosztów i wyn ków zdrowotnych	
B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	
C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	
D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]		[REDACTED]	
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
E	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	Uwzględnienie skorygowania śmiertelności o śmiertelność w populacji generalnej	alter	Tak	Nie	Założenie (w analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie skorygowania śmiertelności o śmiertelność w populacji generalnej)

Parametry kosztowe					
G					
H	Wycena kosztu monitorowania chorych opornych na kastrację z uwzgl. Zarządzenia programu lekowe i Zarządzenia chemioterapia	alter	Tak	Nie	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszt monitorowania chorych opornych na kastrację określono na podstawie danych z raportów NICE TA580 oraz NICE TA712, w których przedstawiono częstość, rodzaj oraz odsetek chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia w ramach monitorowania leczenia, natomiast wycenę poszczególnych świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Parametryczne krzywe przeżycia					
I					
J					
K					
L					

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej REL vs LEU (zmiana wartości ICUR >10% względem analizy podstawowej) z p. NFZ ma przyjęcie:

[Redacted text block]

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej REL vs TRP (zmiana wartości ICUR >10% względem analizy podstawowej) z p. NFZ ma przyjęcie:

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CUA wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej REL vs GOS (zmiana wartości ICUR >10% względem analizy podstawowej) z p. NFZ ma przyjęcie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z oszacowań jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CMA wynika, że największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej REL vs DEG (zmiana wartości kosztów inkrementalnych >10% względem analizy podstawowej) z p. NFZ ma przyjęcie:

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono parametry związane [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) w formie ilościowej wykazały [REDACTED] w porównaniu z analizą podstawową, natomiast w przypadku przedstawienia wyników AWW w formie jakościowej [REDACTED]

Porównanie wyników analizy podstawowej i analizy wrażliwości dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w tabelach (forma ilościowa) oraz w postaci wykresów (forma jakościowa) poniżej.

Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości REL vs LEU

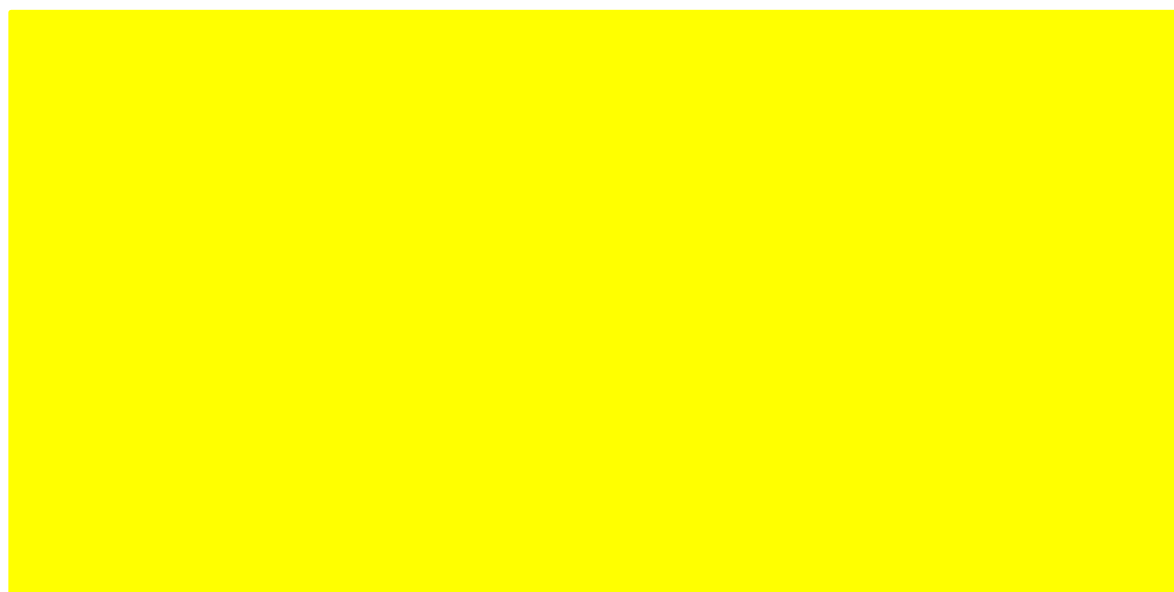
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Rycina 6. Wykres wielokierunkowej analizy wrażliwości REL vs LEU– pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów

Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości REL vs TRP

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Rycina 7. Wykres wielokierunkowej analizy wrażliwości REL vs TRP– pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów

Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości REL vs GOS



Rycina 8. Wykres wielokierunkowej analizy wrażliwości REL vs GOS – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskowane wskazanie nie jest ograniczone do specyficznej podgrupy chorych, może obejmować kilka stanów klinicznych w tym chorobę miejscową (ograniczoną do narządu), chorobę zaawansowaną miejscowo oraz chorobę z przerzutami.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Orgovyx (relugoliks) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Jako iż w ramach Analizy klinicznej wykazano podobną skuteczność między REL a DEG, postanowiono w przypadku powyższego porównania zastosować technikę minimalizacji kosztów (CMA). Natomiast ze względu na wykazanie w Analizie przewagi dla REL w przypadku porównania z LEU [redacted] zdecydowano się na zastosowanie techniki kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywni horyzont czasowy (26 lat), biorąc pod uwagę wejściowy wiek pacjentów uwzględniony w modelu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.
- Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, powierzchnia ciała) dla chorych na podstawie badania HERO związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.
- Ze względu na wykazanie w ramach Analizy klinicznej podobnej skuteczności między REL a DEG założono takie same prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu ramionach.

Ponadto we wszystkich ramionach leczenia (interwencja oraz komparatory) przyjęto taki sam czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej

Dla przedstawionych porównań REL vs LEU, REL vs TRP, REL vs GOS wykonano analizę użyteczności kosztów, uzasadniając przyjętą technikę analityczną wykazaną klinicznie przewagą dla REL w przypadku porównania z LEU na podstawie wyników zidentyfikowanych w ramach AKL Wnioskodawcy

W przypadku porównania REL vs DEG wykazano podobną skuteczność między REL a DEG postanowiono w przypadku powyższego porównania zastosować technikę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej należy uznać za zasadny.

Struktura modelu

W opinii analityków Agencji opis i założenia modelu jak i wybór stanów zdrowia odpowiadają problemowi decyzyjnemu zostały prawidłowo uzasadnione. Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy i zgodny z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizie klinicznej, podkreślając przy tym, że komparatorem szczególnej uwagi ze względu przynależność do grupy antagonistów LHRH jest degarelik. Dożywni horyzont czasowy przyjęty w analizie Wnioskodawcy pozwala na uwzględnienie trwałych

różnic w kosztach i wynikach porównywanych strategii. Nie testowano w ramach analizy wrażliwości wpływu założeń dotyczących zmian długości horyzontu czasowego.

Wnioskodawca wskazuje, że prawdopodobieństwa trafienia do poszczególnych początkowych stanów zdrowia w analizie określono podstawie kohorty z badania klinicznego HERO (Shore 2020). Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wyjściową charakterystyką pacjentów wyżej wymienionego badania, rozkład pacjentów ze względu na zaawansowanie stanu klinicznego choroby nie odzwierciedla w pełni rozkładu pacjentów przyjętego w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Szereg danych wykorzystanych w analizie pochodzi z nieopublikowanych źródeł.

Koszty

Do oszacowania kosztów leków wzięto pod uwagę zużycie zasobów (dawkowanie) oraz ceny jednostkowe poszczególnych leków na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych i sprawozdań NFZ, oraz komunikatów DGL stanowiących aktualne dane kosztowe dostosowane do warunków polskich. Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia, działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej są zgodne z aktualnymi na dzień złożenia wniosku Zarządzeniami Prezesa NFZ takimi jak: w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej, w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.

Analiza wrażliwości

Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi ChPL.

Compliance

W ChPL Orgovyx wskazuje się, że lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do współczynnika przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. compliance), w tym zakresie, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem. Biorąc pod uwagę schemat leczenia relugoliks (pacjent przyjmuje lek samodzielnie w formie doustnej zaczynając od dawki nasycającej w formie 3 tabletek w pierwszym dniu, a następnie jedną tabletkę raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia) oraz podeszły wiek pacjenta (zgodnie z APD Wnioskodawcy średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 70 lat, natomiast mediana wieku zachorowania to 66 lat), może to negatywnie rzutować na systematyczne przyjmowanie leku przez chorych oraz tym samym rzutować na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez analizę wyników symulacji przy założeniu zerowych i skrajnych wartości kluczowych parametrów wprowadzonych do modelu (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) w celu powtarzalności wyników z analizy podstawowej.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano pracę Brytyjskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (NICE – GID-TA11141), jednak do momentu złożenia wniosku nie opublikowano żadnych danych dotyczących sposobu wykonania modelu, w ramach którego dokonano oceny opłacalności stosowania relugoliku w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Analitycy agencji zweryfikowali powyższą pracę, do dnia zakończenia prac nad AWA status rozwoju raportu nie uległ zmianie.

Ze względu na charakter analizy i częstą zmianę linii leczenia przez chorych, nie pozwala to na porównanie krzywych PFS oraz OS z długoterminowymi wynikami innych badań i przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia wskazane w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce relugoliku (REL, produkt leczniczy Orgovyx) w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Z uwagi na wykazane w Analizie klinicznej Wnioskodawcy istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a leuproreliną

w analizie ekonomicznej dla powyższych porównań przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Dodatkowo, ze względu na wykazanie w ramach Analizy klinicznej Wnioskodawcy podobnej skuteczności między relugoliksem a degareliksem w przypadku powyższego porównania zastosowano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia

Głównymi ograniczeniami analizy jest założenie wystąpienia takiego samego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych między REL a DEG na podstawie podobnej skuteczności wykazanej w AKL Wnioskodawcy w obu ramionach leczenia.

Ponadto we wszystkich ramionach leczenia (interwencja oraz komparatory) przyjęto taki sam czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi ChPL.

W ChPL Orgovyx wskazuje się, że lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do współczynnika przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. compliance), w tym zakresie, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem. Biorąc pod uwagę schemat leczenia relugoliksu (pacjent przyjmuje lek samodzielnie w formie doustnej zaczynając od dawki nasycającej w formie 3 tabletek w pierwszym dniu, a następnie jedną tabletkę raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia) oraz podeszły wiek pacjenta (zgodnie z APD Wnioskodawcy średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 70 lat, natomiast mediana wieku zachorowania to 66 lat), może to negatywnie rzutować na systematyczne przyjmowanie leku przez chorych oraz tym samym rzutować na wyniki analizy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. Ponadto, oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Orgovyx w przedstawionym wskazaniu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2023 roku do końca czerwca 2025 roku.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej z uwagi na inną drogę podania i postać farmaceutyczną w porównaniu do innych leków hormonalnych stosowanych w ocenianym problemie zdrowotnym i należących tak jak oceniana technologia medyczna do grupy antagonistów gonadoliberyny (GnRH).

Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Orgovyx dotyczącym leczenia dorosłych chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Orgovyx nie jest refundowany ze środków publicznych ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia produktem leczniczym Orgovyx będzie finansowana ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej.

Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym udziały w rynku komparatorów w scenariuszu istniejącym określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ.

W scenariuszu nowym w analizie podstawowej wprowadzenie REL do refundacji w ramach refundacji aptecznej spowoduje zmiany w udziałach komparatorów.

Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację, definiowana jest w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z ChPL Orgovyx, relugoliks wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Zgodnie z analizą kliniczną Wnioskodawcy, o zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy rak prostaty rozprzestrzenił się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała;
- rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca;
- nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, skanach lub analizie próbek tkanek.

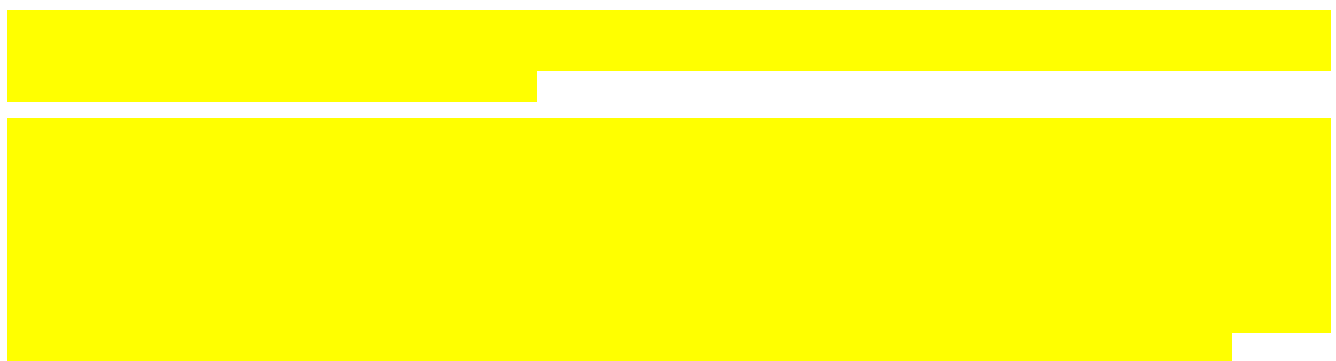
Liczebność populacji

- Pierwszym krokiem w celu określenia liczebności populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana było oszacowanie liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2023-2024 na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2019.
- Uzyskaną liczebność wyjściową skorygowano o udział pacjentów w określonych stanach klinicznych odpowiadających zaawansowanemu rakowi gruczołu krokowego, tj. miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego, przerzutowy rak gruczołu krokowego oraz nawrotowy rak gruczołu krokowego. Parametry wykorzystane do oszacowania liczebności populacji chorych spełniających powyższe kryteria w grupie nowo diagnozowanych chorych [redacted], a także na podstawie statystyk JPG.

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji na podstawie stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. W celu wyznaczenia powyższej populacji określono w scenariuszu nowym prognozowane udziały produktu leczniczego Orgovyx mierzone liczbą pacjentów leczonych.

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym



Dodatkowym uzasadnieniem zakładanego udziału w rynku wnioskowanej technologii jest fakt, iż lek Orgovyx ma mniej inwazyjną drogę podania (doustne) niż komparatory uwzględnione w analizie.

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym

Jako udział rynkowy danej substancji (komparatora) przyjęto iloraz liczby zrefundowanych DDD w okresie styczeń-grudzień 2022 r. oraz sumy zrefundowanych DDD w okresie styczeń-grudzień 2022 r. dla substancji stanowiących komparatory niniejszej analizy.

Udziały rynkowe w scenariuszu nowym i istniejącym podsumowano w tabeli poniżej.

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

Skróty: REL – relugoliks, LEU – leuprorelina, TRP – tryptorelina, GOS – goserelina, DEG – degareliks.

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej, oszacowana przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w I roku wyniesie [redacted], natomiast w II roku [redacted]

Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej (uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA). W modelu wygenerowano poszczególne wyniki obejmujące:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia), w tym zużycie oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- koszty opieki paliatywnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

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

[Redacted text block]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN dot. zachorowań na raka gruczołu krokowego. Nie uwzględniono danych dot. chorobowości raka gruczołu krokowego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Jednocześnie należy wskazać, iż [Redacted] przyjęty horyzont nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie wpływu na budżet posłużono się aktualnym na dzień złożenia wniosku Obwieszczeniem Ministra Zdrowia oraz danymi NFZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera także analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Orgovyx. Komparatory przyjęte w AWB są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce w latach 1999-2019.

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. Zgodnie z danymi KRN liczba zgonów z powodu nowotworu gruczołu krokowego wynosiła w latach 2016-2020 ok. 5,5 tys. Zgodnie z uzyskanymi przez Agencję danymi NFZ Liczba dorosłych mężczyzn z rozpoznaniem ICD-10 C61 wynosiła w 2022 roku 150 405 osób, natomiast liczba pacjentów stosująca DEG, GOS, LEU i TRP łącznie w 2022 roku wyniosła 63 122 osób (łącznie, bez podziału na poszczególne wskazania), co wiązało się z łącznym kosztem 112,43 mln PLN

Uwzględniona przez Wnioskodawcę liczba pacjentów odpowiada po części stanowi stabilnemu.

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

Biorąc powyższe pod uwagę należy wskazać, iż oszacowania wpływu na budżet Wnioskodawcy cechuje ryzyko niedoszacowania kosztów decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Orgovyx.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla produktu leczniczego Orgovyx Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 53. Założenia wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru		Uzasadnienie
		alter	Tak	
Uwzględnienie danych epidemiologicznych z KRN za 2020 rok w oszacowaniach liczebności populacji docelowej	Nie	alter	Tak	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono dane epidemiologiczne z KRN za 2020 rok w oszacowaniach liczebności populacji docelowej
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wycena kosztu monitorowania chorych opornych na kastrację z uwzględnieniem Zarządzenia programy lekowe i Zarządzenia chemioterapia	Tak	alter	Nie	W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszt monitorowania chorych opornych na kastrację określono na podstawie danych z raportów NICE TA580 oraz NICE TA712, w których przedstawiono częstość, rodzaj oraz odsetek chorych, u których wykonuje się poszczególne świadczenia w ramach monitorowania leczenia, natomiast wycenę poszczególnych świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2023 roku do końca czerwca 2025 roku. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Szacunki oparto na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego.

Biorąc pod uwagę, iż do szacunków liczby populacji pacjentów uwzględniono dane dot. zapadalności, bez odniesienia się do chorobowości oraz zbyt krótki horyzont czasowy analizy, który nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, oszacowania wpływu na budżet Wnioskodawcy cechuje ryzyko niedoszacowania kosztów decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Orgovyx.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Orgovyx (relugoliks) do finansowania w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Analiza skupia się tylko na wynikach w perspektywie płatnika publicznego.



Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Wskazane w analizie oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Orgovyx (relugoliks) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: orgovyx, relugolix.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji HTA (HAS), w której wskazano, iż rzeczywista korzyść z leku jest istotna. Komitet HAS uznał także, że Orgovyx (relugoliks), nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści w obecnej strategii terapeutycznej.

Dodatkowo odnaleziono pozytywną decyzję refundacyjną niemieckiego G-BA z 2023 r.⁹ W decyzji określono, że dodatkowa korzyść leku w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej, dla wszystkich analizowanych podgrup pacjentów, nie została udowodniona.

Ponadto na stronie internetowej NCPE¹⁰ (zakończenie szybkiej oceny: 31.03.2023 r.) wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest zalecane oraz rekomendowano, aby nie refundować REL po wnioskowanej cenie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Orgovyx

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	<p>Pozytywna opinia na rzecz refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Miejsce w strategii terapeutycznej: 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.</p> <p>Rzeczywista korzyść: Istotna.</p> <p>Wpływ na zdrowie publiczne: Jest mało prawdopodobne, aby lek miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>Poprawa świadczonych usług medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biorąc pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> ○ wykazanie równoważności relugoliksu z leuproreliną; ○ akceptowalny punkt końcowy, jakim jest uzyskanie i utrzymanie supresji androgenów; ○ sprzyjanie przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych; ○ oraz profil bezpieczeństwa uznany za akceptowalny w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami; • i pomimo: <ul style="list-style-type: none"> ○ otwartego charakteru badania HERO prowadzącego do błędów oceny i obserwacji, podczas gdy podwójnie ślepa próba była wykonalna; ○ włączenia do badania heterogennej populacji, w której w szczególności ponad jedna trzecia pacjentów obejmowała pacjentów nieodpowiadających zakresowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (28,0% postaci

⁹ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5954/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_BAnz.pdf [dostęp: 29.06.2023 r.]

¹⁰ <https://www.ncpe.ie/relugolix-orgovyx-hta-id-23017/> [dostęp: 28.06.2023 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>zlokalizowanej i 9,8% niesklasyfikowanych), a mianowicie zaawansowanego raka gruczołu krokowego hormonozależnego, grupującego razem przerzutowe i etapy zaawansowane lokalnie;</p> <ul style="list-style-type: none">○ brak analizy skuteczności przeprowadzonej w subpopulacji badania odpowiadającej pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, a mianowicie u pacjentów z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego;○ włączony do badania HERO profil pacjentów z postacią przerzutową, który nie pokrywa się z obecnymi praktykami klinicznymi – pacjenci którzy odnoszą natychmiastową korzyść ze skojarzenia agonisty lub antagonisty GnRH (supresyjne androgeny) z terapią hormonalną drugiej generacji (tylko enzalutamid był możliwy do dodania w trakcie badania w przypadku progresji PSA). <p>Komitet uważa, że ORGOVYX (relugoliks) 120 mg, tabletki powlekane, nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści w obecnej strategii terapeutycznej.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.06.2023 r., znak PLR.4500.414.2023.3.MKO (data wpływu do AOTMiT 05.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj. w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (C61 Nowotwór złośliwy 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. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

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, ale 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator przyjęto terapie ADT finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. degareliks lub leuprorelina lub goserelina lub tryptorelina. Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce. Komparatorem szczególnej uwagi ze względu na przynależność do grupy antagonistów LHRH jest degareliks.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W większości odnalezionych wytycznych klinicznych autorzy nie skupiali się na poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład ADT. Brak jest preferowanego leku zalecanego jako ADT. Do relugoliku odniesiono się w najnowszych wytycznych i wskazano, iż jest to jedna z opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania jako ADT.

W ramach przeglądu systematycznego autorzy analizy ostatecznie znaleźli:

- 3 otwarte badania randomizowane:
 - badanie HERO, fazy III (publikacja pełnotekstowa Shore 2020, dokument EMA EPAR 2022, ab. konf. Tutrone 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliku oraz leuproreliny, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego;
 - badanie C27002, fazy II (dokument EMA EPAR 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliku oraz leuproreliny, przeprowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego;
 - badanie C27003, fazy II (publikacja pełnotekstowa Dearnaley 2020, dokument EMA EPAR 2022) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliku oraz degareliksu, przeprowadzone z udziałem

dorosłych chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, będących w grupie średniego ryzyka (T2b-T2c lub wynik Gleasona 7 lub PSA 10-20 ng/ml). Do badania włączano chorych kwalifikujących się do 6-miesięcznej neoadiuwantowej lub adjuwantowej ADT w skojarzeniu z radioterapią.

- Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową opisany w pracy Motlagh 2022, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa relugoliksu z degareliksem.
- A także prace otrzymane od Wnioskodawcy:
 - przegląd dla badań RCT opisany w dokumencie [REDACTED]
 - przegląd dla badań obserwacyjnych opisany w dokumencie [REDACTED]

Do powyższych prac wtórnych nie włączono dodatkowych badań pierwotnych najwyższej jakości względem przeglądu systematycznego badań pierwotnych Wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności

Badanie HERO

Estymowany współczynnik przeżycia w 49. tyg. badania wyniósł 98,85% w grupie REL i 97,40% w grupie LEU. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między badanymi grupami. Należy wskazać, że OS było eksploracyjnym punktem końcowym.

W ramach badania HERO jakość życia oceniano za pomocą trzech kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 i EuroQoL EQ-5D-5L) na początku badania, które wypełniano co 2 do 3 miesięcy w okresie leczenia oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej oceny bezpieczeństwa. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach.

Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl), w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania HERO. Szacowany odsetek trwałej supresji testosteronu (<50 ng/dl) wyniósł 96,7% (95% CI: 94,9; 97,9) w grupie REL oraz 88,8% (95% CI: 84,6; 91,8) w grupie LEU. Różnica między grupami wyniosła 7,9% i była istotna statystycznie na korzyść grupy otrzymujące REL. Pozostałe oceniane w badaniu punkty końcowe dot. supresji testosteronu także wskazują na przewagę REL nad LEU.

Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl, u chorych którzy ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia, w 90-dniowym okresie obserwacji po badaniu HERO wskazuje, iż więcej pacjentów z ramienia REL osiągało powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl niż pacjenci w ramieniu LEU. Pacjenci z ramienia REL osiągnęli powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl szybciej niż pacjenci z ramienia 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 [odpowiednio 79,4% vs 19,8%; OR=15,63 (11,11; 21,98)]. Odpowiedź w zakresie PSA w 29. dniu badania także wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej REL w porównaniu do grupy stosującej LEU [odpowiednio 94,5% vs 79,2%; OR=4,54 (2,92; 7,06)].

[REDACTED] Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem wolnym od wystąpienia oporności na kastrację (ang. Castration Resistance Free Survival, CRFS) nie odnotowano różnic pomiędzy grupą przyjmującą REL, a grupą przyjmującą LEU.

Badanie C27002

Wskaźnik kastracji (zdefiniowany jako spadek poziomu testosteronu do wartości <50 ng/dl) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. był podobny między analizowanymi grupami.

Badanie C27003

W ramach badania C27003 jakość życia oceniano za pomocą dwóch kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25) oraz za pomocą skali oceniającej starzenie się mężczyzn. Zmiany w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia oceniano podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i 12-tygodniowej obserwacji po odstawieniu badanego leku. Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach.

Wskaźnik kastracji (supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl oraz do poziomu <20 ng/dl) w 24. tygodniu obserwacji badania C27003 nie był różny (na podstawie przedziałów ufności) pomiędzy grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą DEG. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu był podobny w obu grupach.

Częstość powrotu stężenia testosteronu do wartości początkowej lub ≥ 280 ng/dl, u chorych którzy ukończyli 24-tygodniowy okres leczenia, w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji wskazuje, iż więcej pacjentów z ramienia REL (52,3%) osiągało powrót testosteronu do wartości początkowej lub ≥ 280 ng/dl niż pacjenci w ramieniu DEG (15,8%). Punkt końcowy nie został formalnie przetestowany, jednak przedziały ufności dla oszacowanej wartości RD wskazują na przewagę REL nad DEG.

Częstość odpowiedzi w zakresie PSA, zdefiniowano jako redukcję PSA o $\geq 50\%$ lub o $\geq 90\%$, w 12 tyg. i 24 tyg. i była podobna w obu badanych grupach.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie HERO

Dla punktu końcowego zgon, poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event, SAE), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event, TEAE) ogółem oraz TEAE związane z badanym lekiem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Dla punktów końcowych TEAE prowadzące do wycofania się z leczenia oraz TEAE prowadzące do wstrzymania leczenia odnotowano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na ich częstsze występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. W ramach analizy poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu HERO odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą przyjmującą REL a grupą przyjmującą LEU w częstości występowania nadciśnienia (mniejsze częstość występowania w ramieniu REL).

W zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania odnotowano 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, w grupie pacjentów przyjmujących REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Dla punktu końcowego biegunka dowolnego stopnia odnotowano istotnie statystycznie częstszej jej występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU.

Badanie C27002

Dla punktu końcowego zgon, SAE oraz zdarzenia niepożądane ogółem nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Dla punktów końcowego zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki leku odnotowano istotną statystycznie różnicę, wskazującą na ich częstsze występowanie w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej LEU. Dla zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem oraz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami, z wyjątkiem punktu końcowego „Zaćma – stopień nasilenia dowolny”, który znamienne statystycznie częściej obserwowano w ramieniu REL w porównaniu do grupy LEU.

Badanie C27003

Dla punktu końcowego zgon, SAE nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu C27003. Odnotowano znamienne statystyczną mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 1.-2. stopnia w grupie przyjmującej REL w porównaniu do grupy przyjmującej DEG. Dla pozostałych punktów związanych z TEAE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Dodatkowo odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupą przyjmującą REL a DEG (mniejsza częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia i zwiększonego stężenia ALT w grupie przyjmującej REL).

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%).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w 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%).

Interpretując wyniki włączonych randomizowanych badań, należy wskazać, iż wśród głównych ograniczeń przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy klinicznej jest otwarty charakter włączonych badań RCT; mała liczebność pacjentów włączonych do badań C27002 i C27003 oraz brak przeprowadzenia formalnej oceny statystycznej ich wyników, populacja włączona do badania C27003 była zawężona względem populacji docelowej - populacja w badaniu obejmowała wyłącznie chorych z chorobą ograniczoną do narządu, którzy kwalifikowali się do terapii ADT w skojarzeniu z radioterapią; badanie C27002 nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji. W dokumencie EMA EPAR 2022 wskazano, iż zarówno pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe badania HERO, które zostały zbadane statystycznie, mają charakter farmakodynamiczny lub dotyczą biomarkera i nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta *per se*.

Dodatkowo warto wskazać, Orgovyx ma inną drogę podania (doustne) i postać farmaceutyczną (tabletki powlekane) niż obecnie finansowane terapie ADT. W związku z drogą podania leku w wytycznych NCCN wskazano, iż można rozważyć ciągłe monitorowanie pod kątem utrzymującego się zahamowania stężenia testosteronu (<50 ng/dl), a relugoliks może nie być preferowanym lekiem, jeśli nie ma pewności co do przestrzegania zaleceń do terapii przez pacjenta.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce relugoliku (REL, produkt leczniczy Orgovyx) w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Z uwagi na wykazane w Analizie klinicznej Wnioskodawcy istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a leuproreliną [REDACTED]

[REDACTED] w analizie ekonomicznej dla powyższych porównań przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Dodatkowo, ze względu na wykazanie w ramach Analizy klinicznej Wnioskodawcy podobnej skuteczności między relugoliksem a degareliksem w przypadku powyższego porównania zastosowano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy wartości ICUR z analizy podstawowej CUA dla porównania REL z terapiami alternatywnymi, oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Orgovyx, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla REL vs LEU, REL vs TRP i REL vs GOS odpowiednio: [REDACTED]

W ramach CMA Wnioskodawca wykonał analizę progową dla wnioskowanej technologii, przy której inkrementalna wartość kosztów różniących (REL vs DEG) równa się zero. Oszacowana cena progowa wynosi [REDACTED]

Testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości założenia [REDACTED]

[REDACTED]

Głównymi ograniczeniami analizy jest założenie wystąpienia takiego samego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych między REL a DEG na podstawie podobnej skuteczności wykazanej w AKL Wnioskodawcy w obu ramionach leczenia.

Ponadto we wszystkich ramionach leczenia (interwencja oraz komparatory) przyjęto taki sam czas trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Nie testowano wariantu analizy, w którym uwzględniono rzeczywiste dawkowanie analizowanych interwencji. Analizy oparto wyłącznie o nominalne dawki leków zgodne z odpowiednimi ChPL.

W ChPL Orgovyx wskazuje się, że lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W analizie Wnioskodawcy nie odniesiono się do współczynnika przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. compliance), w tym zakresie, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem. Biorąc pod uwagę schemat leczenia relugolixu (pacjent przyjmuje lek samodzielnie w formie doustnej zaczynając od dawki nasycającej w formie 3 tabletek w pierwszym dniu, a następnie jedną tabletkę raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia) oraz podeszły wiek pacjenta (zgodnie z APD Wnioskodawcy średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 70 lat, natomiast mediana wieku zachorowania to 66 lat), może to negatywnie rzutować na systematyczne przyjmowanie leku przez chorych oraz tym samym rzutować na wyniki analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2023 roku do końca czerwca 2025 roku. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Szacunki oparto na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego.

Biorąc pod uwagę, iż do szacunków liczby populacji pacjentów uwzględniono dane dot. zapadalności, bez odniesienia się do chorobowości oraz zbyt krótki horyzont czasowy analizy, który nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, oszacowania wpływu na budżet Wnioskodawcy cechuje ryzyko niedoszacowania kosztów decyzji o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Orgovyx.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację francuskiej agencji HTA (HAS), w której wskazano, iż rzeczywista korzyść z leku jest istotna. Komitet HAS uznał także, że Orgovyx (relugoliks), nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści w obecnej strategii terapeutycznej.

Dodatkowo odnaleziono pozytywną decyzję refundacyjną niemieckiego G-BA z 2023 r. W decyzji określono, że dodatkowa korzyść leku w stosunku do odpowiedniej terapii porównawczej, dla wszystkich analizowanych podgrup pacjentów, nie została udowodniona.

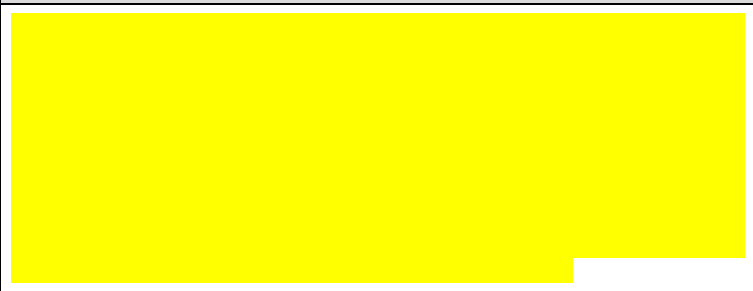
Ponadto na stronie internetowej NCPE (zakończenie szybkiej oceny: 31.03.2023 r.) wskazano, że przedstawienie pełnej oceny farmakoekonomicznej nie jest zalecane oraz rekomendowano, aby nie refundować REL po wnioskowanej cenie.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na ostatnim etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy klinicznej		
<p>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).</p> <p>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).</p>	?	Nie uzupełniono danych nt. chorobowości. Przedstawiono wyjaśnienie uwzględnienia danych dot. populacji szerszej od wnioskowanej.
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>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).</p> <p>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.</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE nie uwzględniono kosztów i wyników zdrowotnych związanych z występowaniem rumienia w miejscu wstrzyknięcia i zwiększonego stężenia ALT - istotna statystycznie różnica odnotowana w badaniu C27003 na podstawie tabeli nr 36. „Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia” AKL Wnioskodawcy.</p> <p>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)?</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje, iż wskazane zdarzenia niepożądane - 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.</p> <p>Dla kwestii związanych z częstością występowania MACE przedstawiono odpowiednie wyjaśnienia.</p>
W ramach wskazania źródeł danych		
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: [redacted] przyjęty horyzont nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z wytycznymi AOTMiT.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazuje, iż 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.</p>
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: [redacted]</p>	NIE	<p>Wnioskodawca ponownie przedstawił sprzeczne wyjaśnienia.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dearnaley 2020** Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, Karsh L, Mehlhaff BA, Pieczonka C, Bailen JL, Shi H, Ye Z, Faessel HM, Lin H, Zhu Y, Saad F, MacLean DB, Shore ND. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2020 Aug;78(2):184-192. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.001.
- Motlagh 2022** Sari Motlagh R, Abufaraj M, Mori K, Aydh A, Rajwa P, Katayama S, Grossmann NC, Laukhtina E, Mostafai H, Pradere B, Quhal F, Karakiewicz PI, Enikeev DV, Shariat SF. The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Eur Urol Oncol.* 2022 Apr;5(2):138-145.
- Shore 2020** Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, Akaza H, Bossi A, van Veenhuizen DF, Selby B, Fan X, Kang V, Walling J, Tombal B; HERO Study Investigators. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2187-2196. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2004325?articleTools=true> [dostęp: 08.08.2023 r.]
Supplement to: Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-96. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325.
Protocol for: Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187-96. DOI: 10.1056/NEJMoa2004325.
- Tutrone 2022** Tutrone R., Saad F., George D., i in. Testosterone recovery for relugolix versus leuprolide in men with advanced prostate cancer: results from the phase 3 HERO study. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(6 SUPPL).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2018** Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, Nguyen PL, Loblaw DA, Tagawa ST, Gillissen S, Morgan TM, Liu G, Vapiwala N, Haluschak JJ, Stephenson A, Touijer K, Kungel T, Freedland SJ. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Nov 10;36(32):3251-3258.
- ASCO 2023** Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 10;41(20):3652-3656.
- AUA/ASTRO 2022** Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, Eggener S, Horwitz EM, Kane CJ, Kirkby E, Lin DW, McBride SM, Morgans AK, Pierorazio PM, Rodrigues G, Wong WW, Boorjian SA. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *J Urol.* 2022 Jul;208(1):10-18.
- AUA/SUO 2023** Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol.* 2023 Jun;209(6):1082-1090.
- EAU 2023** EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. https://d56bochluzqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145_owmj.pdf [dostęp: 10.07.2023 r.]
- ESMO 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-1134.
- ESMO 2023** Fizazi K, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol.* 2023;34(6):557-563.
- HAS 2023** Haute Autorité De Santé. Évaluer les Technologies de Santé. Relugolix ORGOVYX 120 mg, comprimé pelliculé. Première évaluation Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20090_ORGOVYX_PIC_INS_AvisDef_CT20090.pdf [dostęp: 28.06.2023 r.]
- NCCN 2023** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2023 — September 16, 2022
- PTU 2019** Polskie Towarzystwo Urologiczne. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Warszawa 4 lipca 2019. [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190704/\\$file/338_20190704.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190704/$file/338_20190704.pdf) [dostęp: 10.07.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Orgovyx** Charakterystyka Produktu Leczniczego Orgovyx. Data ostatniej aktualizacji: 22 czerwiec 2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.08.2023 r.]
- EMA EPAR 2022** European Medicines Agency. Assessment report. Orgovyx. 24 February 2022. EMA/218094/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 12.07.2023 r.]

GUS 2021	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2021 r.</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku.2.16.html (data dostępu: 04.08.2023 r.)
	[Redacted]
	[Redacted]
Komunikaty DGL	Komun kat DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2022 r.) Komun kat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r.
	[Redacted]
Lord 2013	Lord J., Willis S., Eatock J. i in., Economic modelling of diagnostic and treatment pathways in National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines: the Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) project. Health technology assessment (Winchester, England), 2013. 17(58): p. v-192.
NICE GID-TA11141	NICE technology appraisals [GID-TA11141], Relugolix for treating hormone-sensitive advanced prostate cancer, 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta1114 (data dostępu: 06.08.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.
	[Redacted]
	[Redacted]
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie Nr 171/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 grudnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna	Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.1. Warszawa, 28.07.2023 r.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.1. Warszawa, 28.07.2023 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.0. Warszawa, 08.03.2023 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.0. Warszawa, 08.03.2023 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Orgovyx (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego. Wersja 1.0. Warszawa, 08.03.2023 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Orgovyx (relugoliks).