



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RELUGOLIXUM

**INDICAȚIE: pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la
hormoni**

Data depunerii dosarului

13.06.2024

Numărul dosarului

19406

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RELUGOLIXUM

1.2. DC: Orgovyx 120 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L02BX04

1.4 Data eliberării APP: 29 aprilie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Accord Healthcare S.L.U., Spania

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	120 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 888/03.09.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. (3 ani)
Concentrație	120 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.008,53
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	33,61

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Orgovyx trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

Doze

Tratamentul cu Orgovyx trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 360 mg (trei comprimate) în prima zi, urmată de o doză de 120 mg (un comprimat) administrată o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Deoarece relugolixul nu induce o creștere a concentrațiilor de testosteron, nu este necesar să se adauge un antiandrogen ca protecție împotriva unei creșteri bruște la inițierea terapiei.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu inhibitori ai P-gp

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Orgovyx cu inhibitori ai glicoproteinei P (P-gp) cu utilizare orală. În cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, Orgovyx trebuie administrat primul, iar dozele trebuie utilizate separat, la interval de cel puțin 6 ore. Tratamentul cu Orgovyx poate fi întrerupt timp de până la 2 săptămâni dacă este necesară o cură de tratament scurtă cu un inhibitor al P-gp.

Modificarea dozei pentru utilizarea concomitentă cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai CYP3A și ai P-gp

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Orgovyx cu substanțe care sunt în același timp inductori puternici ai citocromului P450 (CYP)3A și ai P-gp. În cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, doza de Orgovyx trebuie majorată la 240 mg o dată pe zi. După întreruperea administrării substanței care este în același timp inductor puternic al CYP3A și al P-gp, trebuie reluată schema terapeutică cu doza recomandată de 120 mg de Orgovyx o dată pe zi.

Doze omise

Dacă se omite o doză, Orgovyx trebuie luat imediat ce pacientul își amintește. Dacă doza a fost omisă timp de mai mult de 12 ore, doza omisă nu trebuie luată, iar schema terapeutică regulată trebuie reluată în ziua următoare. Dacă tratamentul cu Orgovyx este întrerupt timp de mai mult de 7 zile, terapia cu Orgovyx trebuie reîncepută cu o doză de încărcare de 360 mg în prima zi, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Copii și adolescenți

Orgovyx nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în indicația de tratament al cancerului de prostată avansat sensibil la hormoni.

Mod de administrare

Administrare orală.

Orgovyx poate fi luat împreună cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie luate cu lichid, după cum este necesar, și trebuie înghițite întregi.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: terapie endocrină, alți antagoniști hormonal și substanțe înrudite.

Relugolixul este un antagonist non-peptidic al receptorilor GnRH, care se leagă competitiv de receptorii GnRH de la nivelul hipofizei anterioare, împiedicând GnRH nativi să se lege de aceștia și să semnalizeze secreția hormonului luteinizant (LH) și a hormonului de stimulare foliculară (FSH). În consecință, producerea de testosteron din testicule este redusă. La om, concentrațiile plasmatiche ale FSH și LH scad rapid la inițierea tratamentului cu Orgovyx, iar concentrațiile de testosteron sunt suprimate până la valori mai mici decât concentrațiile fiziologice. Tratamentul nu este asociat cu creșteri inițiale ale concentrațiilor de FSH și LH și, ulterior, de testosteron („intensificare simptomatică potențială”) observate la inițierea tratamentului cu un analog de GnRH. După întreruperea tratamentului, concentrațiile de hormoni hipofizari și gonadali revin la nivelul concentrațiilor fiziologice.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Accord Healthcare Distribution SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RELUGOLIXUM și cu DC Orgovyx 120 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Cancer de prostată - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Cancerul de prostată apare la nivelul prostatei, o mică glandă, de dimensiunea unei nuci, situată sub vezica urinară și anterior de rect. Străbătută de uretra masculină, produce lichidul seminal care hrănește și transportă sperma. Cancerul de prostată este un tip comun de cancer la bărbați, dar este tratabil în stadiile incipiente. Experții nu cunosc cu exactitate cauza, dar riscul apariției bolii crește o dată cu vârsta.

Cauzele cancerului de prostată sunt încă disputate. Mutațiile genetice progresive în celulele prostatice, le determină să se dividă mai rapid și necontrolat și să formeze, astfel, o tumoare care, netratată, are potențialul de a se extinde local și la distanță. Doar aproximativ 5% până la 20% dintre cancere sunt ereditare.

Cancerul de prostată „avansat” este, în general, considerat cancerul care s-a răspândit de la prostată în alte părți ale corpului, adică boala metastazată (inclusiv metastaza ganglionilor limfatici non-regionali) și care nu se poate vindeca. Cancerul de prostată „avansat local”, în schimb, este definit ca „cT3-4 sau cN+”, adică o boală în care tumora se extinde prin capsula prostatică (T3) sau este fixată sau invadează structurile adiacente, altele decât veziculele seminale (T4); și boală cu metastaze ganglionare regionale (N+). Pacienții cu cancer de prostată local avansat sunt tratați în mod normal cu intenție curativă.

Adesea, nu există simptome în stadiile incipiente ale cancerului de prostată, dar screening-ul poate detecta modificări care pot indica cancer. Testul de screening presupune testarea PSA, un marker tumoral denumit antigen prostatic specific, care în mod fiziologic se regăsește în cantități reduse la nivel sangvin. Nivelurile ridicate sugerează că poate fi prezent cancerul. Este de reținut că afecțiunile benigne, precum cele inflamatorii (prostatita), infecțiile tractului urinar și hiperplazia prostatică benignă pot provoca, la rândul lor, creșterea nivelului de PSA în ser.

Cancerul de prostata nu provoacă semne sau simptome în stadiile incipiente, dar, o dată ce avansează, se poate manifesta astfel:

- un flux slab sau întrerupt de urina,
- dificultăți de a începe și de a menține urinarea,
- nevoie frecventă de a urina, mai ales noaptea,
- prezența sângelui în urină sau spermă,
- urinare sau ejaculare dureroasă,
- durere de spate, șolduri sau pelvis,
- disfuncție erectilă,
- dificultăți în golirea completă a vezicii urinare.

Aceste simptome nu sunt specifice. Pot să apară în mai multe afecțiuni ale aparatului excretor. De exemplu, prostata începe să crească pe măsură ce bărbații înaintează în vârstă, fapt care poate bloca uretra sau vezica urinară, provocând probleme urinare sau tulburări ale activității sexuale. Afecțiunea se numește hipertrofie benignă de prostată (HBP) și, deși nu este cancer, poate necesita o intervenție chirurgicală.

Epidemiologie

Cancerul de prostată este al doilea cel mai frecvent cancer la bărbați la nivel mondial, cu peste 1,2 milioane de cazuri și 358.000 de decese anual. La nivel european, în 2020, incidența a fost de 473.344 noi cazuri diagnosticate, ce au reprezentat 20,2% din totalul cazurilor noi de cancer la sexul masculin, iar mortalitatea a fost de 108.088 decese, constituind 5,5% din totalul deceselor prin cancer în Europa. La nivelul țării noastre, incidența cazurilor de cancer de prostată se situează pe locul 3 după cancerul pulmonar și cel colorectal.

În timp ce cancerul de prostată rămâne în mare parte o boală diagnosticată la bărbații cu vârsta peste 65 de ani, screening-ul (pe baza nivelurilor serice de antigen prostatic specific - PSA) a crescut rata de diagnosticare în rândul bărbaților în vârstă de 40 și 50 de ani. Totodată, incidența cancerului de prostată crește proporțional cu vârsta, rata de incidență triplându-se după vârsta de 50 de ani. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri noi de cancer de prostată sunt întâlnite în intervalul de vârstă 70-84 ani, cu un maximum al incidenței înregistrată la grupa de vârstă 75-79 ani. În intervalul 45-79 ani incidența cancerului de prostată crește brusc/ exponential, pornind de la o rată de aproximativ 3 cazuri noi la 100.000 de bărbați pentru grupa de vârstă cuprinsă între 45-49 ani până la 218 cazuri noi la 100.000 de bărbați, pentru grupa cuprinsă între 75-79 ani.

Management și tratament

Opțiunile de tratament pentru cancerul de prostată depind de mai mulți factori, cum ar fi viteza de dezvoltare a cancerului, gradul de răspândire și starea generală de sănătate, precum și potențialele beneficii sau efecte secundare ale tratamentului.

Dacă cancerul de prostată este diagnosticat într-un stadiu în care este limitat la glanda prostatică, acesta este în general tratat prin supraveghere activă, prostatectomie chirurgicală sau cu radiații. Supravegherea activă poate fi o opțiune pentru cancerul care nu provoacă simptome, se dezvoltă foarte lent și este limitat la o zonă mică a prostatei. Adesea, prostatectomia sau radiația are succes în vindecarea bărbaților de cancer.

Bărbații a căror boală progresează după prostatectomie sau radiații sunt definiți ca având cancer de prostată în stadiu avansat. Recidiva antigenului specific prostatic reprezintă cel mai precoce semn al bolii avansate și este o indicație a tumorii reziduale. Aproximativ 40% dintre bărbații care primesc tratament localizat vor prezenta o recidivă a PSA sau o creștere a nivelului PSA după terapia inițială și reprezintă cea mai comună formă de cancer de prostată avansat.

Terapia de deprivare androgenică (ADT) asociată cu radioterapie este stabilită ca o opțiune de tratament adecvată și eficientă pentru majoritatea bărbaților cu cancer de prostată cu risc mediu și ridicat, nou diagnosticat. Atât ghidurile de practică clinică din Europa, cât și din Statele Unite (SUA), sugerează că 4 până la 6 luni de ADT pot fi suficiente pentru pacienții cu boală cu risc intermediar, în timp ce pacienții cu boală avansată, localizată, cu risc ridicat sunt mai susceptibili de a beneficia de tratament neo-adjuvant prelungit/ ADT adjuvant (18 până la 36 luni) asociată cu radioterapie.

ADT este terapia de bază pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată avansat, chiar când există progresie a bolii. Prin urmare, la pacienții cu cancer de prostată avansat, tratamentul este de obicei continuat până la dezvoltarea cancerului de prostată rezistent la castrare non-metastatic și metastatic.

Tratamentul standard actual de îngrijire cu agonști ai receptorilor GnRH are limitări precum creșterea inițială a testosteronului cu risc de simptomatologie clinică, risc crescut de evenimente cardiovasculare, reacții la locul injectării și recuperarea lentă a testosteronului după întreruperea tratamentului (formularea depozitului). Un antagonist GnRH injectabil, degarelix, a fost aprobat pentru tratament, dar este disponibil numai ca injecție lunară și este asociat cu o frecvență ridicată a reacțiilor la locul injectării și cu recuperarea lentă a testosteronului după întreruperea tratamentului. Prin urmare, este nevoie de opțiuni de tratament îmbunătățite pentru cancerul de prostată avansat.

Deși nu există o nevoie medicală pentru o formulare orală a unui agonist al receptorului GnRH, Relugolix (cunoscut anterior ca TAK-385, T-1331285, RVT-601 și MVT-601), primul antagonist oral, non – peptidic, al receptorului GnRH, poate fi considerat un plus pentru opțiunile de terapie privind tratamentul pacienților cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Orgovyx au fost evaluate în cadrul HERO, un studiu randomizat în regim deschis, efectuat la bărbați adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la androgeni, care au necesitat cel puțin 1 an de terapie de deprivare androgenică și care nu erau candidați pentru terapie chirurgicală sau radioterapie cu intenție curativă. Pacienții eligibili aveau dovezi de recidivă, fie biochimică (PSA), fie clinică, în urma unei intervenții primare locale cu intenție curativă și nu erau candidați pentru o intervenție chirurgicală de salvare, fuseseră diagnosticați recent cu boală metastazată sensibilă la androgeni sau aveau o boală localizată avansată care nu avea șanse de a fi vindecată prin intervenție primară, fie prin operație chirurgicală, fie prin radioterapie. Scorul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Grupul Estic de Cooperare în Oncologie) al pacienților eligibili trebuia să fie de 0 sau 1. Pacienții cu progresie a bolii în cursul perioadei de tratament au fost încurajați să rămână în cadrul studiului și, dacă au existat indicații în acest sens, a fost posibilă utilizarea radioterapiei, la recomandarea investigatorului. În timpul studiului, în cazul în care valoarea PSA a crescut, pacienților li s-a permis utilizarea de enzalutamidă, după confirmarea progresiei PSA sau terapia cu docetaxel.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost incidența castrării medicale, definită de atingerea și menținerea supresiei testosteronului seric la valori specifice castrării (<50 ng/dl) până în ziua 29 pe parcursul a 48 săptămâni de tratament, iar în plus a fost evaluată non-inferioritatea relugolixului în comparație cu leuprorelina. Alte criterii finale secundare de evaluare cheie au inclus incidențele castrării în zilele 4 și 15, incidențele castrării cu valori ale testosteronului <20 ng/dl în ziua 15 și rata de răspuns PSA în ziua 15.

În total 934 de pacienți au fost randomizați pentru administrarea de Orgovyx sau leuprorelină, în raport de 2:1, timp de 48 săptămâni:

- Adminstrare pe cale orală de Orgovyx la o doză de încărcare de 360 mg în prima zi, urmată de doze zilnice de 120 mg.
- Adminstrare injectabilă subcutanată de leuprorelină 22,5 mg (sau 11,25 mg în Japonia, Taiwan și China) la interval de 3 luni. Schema terapeutică cu acetat de leuprorelină 11,25 mg la interval de 3 luni nu este recomandată pentru această indicație în Uniunea Europeană.

Populația (N=930) din ambele grupuri de tratament avea o vârstă mediană de 71 ani (interval cuprins între 47 și 97 ani). Distribuția etnică/rasială a fost de 68% populație albă, 21% populație asiatică, 4,9% populație aparținând rasei negre și 5% alte grupuri. Distribuția după stadiul bolii a fost după cum urmează: 32% boală metastazată (M1), 31% boală avansată local (T3/4 NX M0 sau orice T N1 M0), 28% boală localizată (T1 sau T2 N0 M0) și 10% boală neclasificabilă.

Rezultatele de eficacitate primară ale Orgovyx față de leuprorelină în ceea ce privește atingerea și menținerea valorilor serice ale testosteronului la nivelurile de castrare (T<50 ng/dl) sunt prezentate în Tabelul 1 și Figura 1.

Valorile serice ale testosteronului de la intrarea în studiu și evoluția în timp a supresiei testosteronului induse de Orgovyx și leuprorelină în cursul perioadei de tratament de 48 săptămâni sunt prezentate în Figura 2.

Tabelul 1: Incidențele castrării medicale (concentrații de testosteron < 50 ng/dl) din săptămâna 5 ziua 1 (ziua 29) până în săptămâna 49 ziua 1 (ziua 337) în cadrul studiului HERO

	Orgovyx 360/120 mg	Leuprorelină 22,5 sau 11,5 mg^a
Nr. de pacienți tratați	622 ^b	308 ^b
Rată de respondenți (ÎI 95%) ^c	96,7% (94,9%, 97,9%)	88,8% (84,6%, 91,8%)
Diferență față de leuprorelină (ÎI 95%)	7,9% (4,1%, 11,8%) ^d Valoare p < 0,0001	

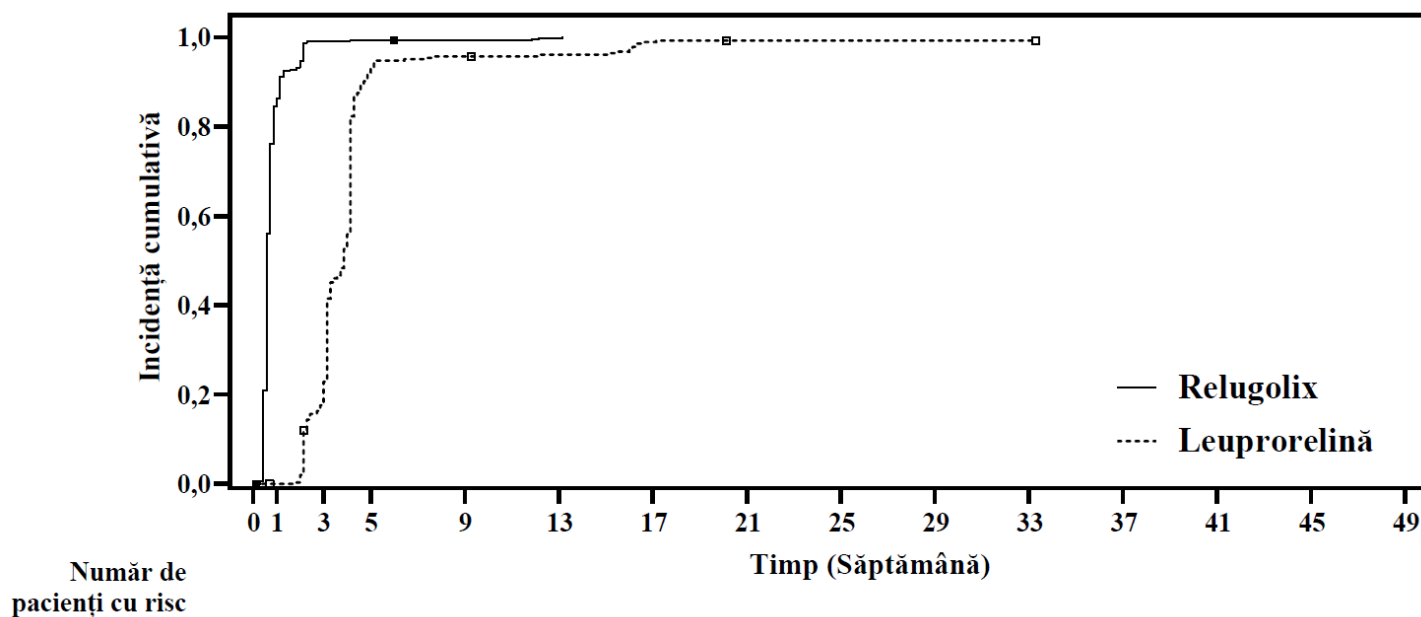
a - Doză de 22,5 mg administrată în Europa și America de Nord; doză de 11,25 mg administrată în Asia. Incidența castrării în cadrul subgrupului de pacienți tratat cu doza de leuprorelină 22,5 mg (n 264) a fost de 88,0 (ÎI 95 %: 83,4 %, 91,4%).

b - Doi pacienți din fiecare grup nu au primit tratamentul de studiu și nu au fost incluși.

c - Estimări Kaplan Meier în cadrul grupului.

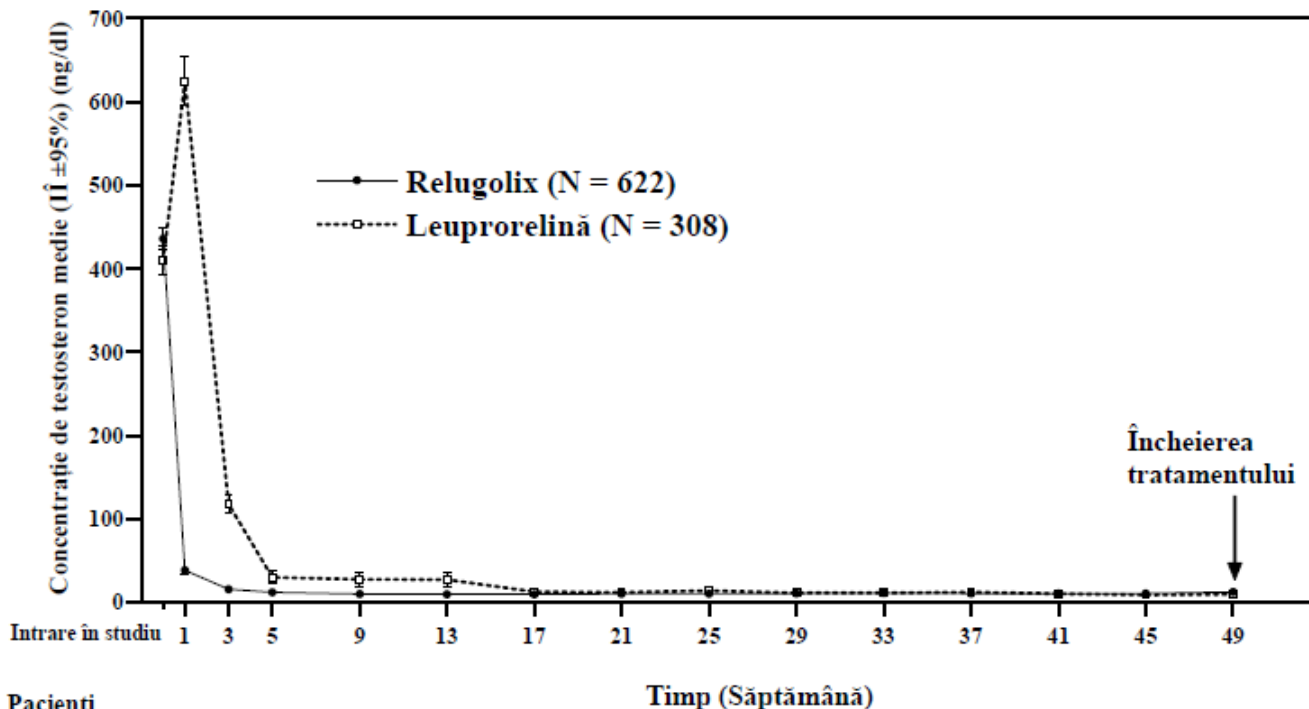
d - Non inferioritatea a fost testată cu o marjă de 10%.

Figura 1: Incidența cumulativă a concentrațiilor de testosteron < 50 ng/dl în cadrul studiului HERO



Număr de pacienți cu risc	0	1	3	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	49
Relugolix	622	96	5	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leuprorelină	308	307	252	24	13	11	3	1	1	1	1	0	0	0	0

Figura 2: Concentrațiile de testosteron de la intrarea în studiu până în săptămâna 49 (medie și Î ± 95%) în cadrul studiului HERO



Pacienți evaluabili, n	Timp (Săptămână)														
Relugolix	612	615	609	616	609	604	598	597	594	590	579	571	567	564	557
Leuprorelină	300	300	301	303	302	301	297	299	291	283	283	282	276	271	264

Un rezumat al rezultatelor criteriilor finale secundare de evaluare cheie este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rezumatul criteriilor finale secundare de evaluare cheie

Criteriu final secundar de evaluare	Orgovyx (N 622)	Leuprorelină (N 308)	Valoare p
Probabilitatea cumulativă de supresie a testosteronului până la 50 ng/dl înainte de administrarea dozei în ziua 4	56,0	0,0	< 0,0001
Probabilitatea cumulativă de supresie a testosteronului până la 50 ng/dl înainte de administrarea dozei în ziua 15	98,7	12,1	< 0,0001
Proporția de pacienți cu răspuns PSA în Ziua 15, urmat de confirmare în ziua 29	79,4	19,8	< 0,0001
Probabilitatea cumulativă de supresie a testosteronului până la 20 ng/dl înainte de administrarea dozei în ziua 15	78,4	1,0	< 0,0001

Abrevieri: PSA - antigen specific prostatic

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Orgovyx la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului de prostată avansat sensibil la hormoni.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu relugolix sunt efectele fiziologice ale supresiei de testosteron, incluzând bufeuri (54%), dureri musculo-scheletice (30%) și oboseală (26%). Alte reacții adverse foarte frecvente sunt diareea și constipația (12% fiecare).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate în Tabelul 3 sunt clasificate în funcție de frecvență și pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în cadrul studiului HERO

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente	Anemie
Tulburări endocrine	
Frecvente	Ginecomastie
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală
	Cefalee
Tulburări cardiace	
Rare	Infarct miocardic
Necunoscute	Interval QT prelungit
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Bufeuri
Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro – intestinale	
Foarte frecvente	Diaree ^a
	Constipație
Frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Hiperhidroză
	Erupție cutanată
Mai puțin frecvente	Urticarie
	Angioedem
Tulburări musculo – scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Dureri musculo – scheletice ^b
Mai puțin frecvente	Osteoporoză/osteopenie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Scădere a libidoului

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Oboseală ^c
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creștere în greutate
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale glucozei ^d
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale trigliceridelor ^d
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului ^e
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii serice a aspartat-aminotransferazei
	Creștere a valorii serice a alanin-aminotransferazei ^d

a - Include diaree și colită.

b - Include artralgie, dureri de spate, dureri la nivelul extremităților, dureri musculo scheletice, mialgie, dureri osoase, dureri la nivelul gâtului, artrită, rigiditate musculo scheletică, dureri toracice non cardiace, dureri spinale și disconfort musculo scheletic.

c - Include oboseală și astenie.

d - Creșteri de grad 3/4 identificate prin monitorizare pe baza analizelor clinice de laborator.

e - Nu s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol > gradul 2.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale parametrilor de laborator

Modificările valorilor de laborator observate pe parcursul a până la 1 an de tratament în studiul de fază 3 (N=622) au fost în același interval pentru Orgovyx și pentru un agonist al GnRH (leuprorelină) utilizat ca produs comparator activ. Ca urmare a terapiei cu Orgovyx, la 1,4% dintre pacienții cu valori normale înainte de tratament au fost raportate valori serice ale ALT și/sau AST >3x limita superioară a valorilor normale (LSVN). A fost observată o creștere până la gradul 3/4 a valorii serice a ALT la 0,3% dintre pacienți și până la gradul 3/4 a valorii serice a AST la 0% din pacienții tratați cu Orgovyx. Niciun eveniment nu a fost asociat cu creșterea bilirubinemiei.

Concentrația de hemoglobină a scăzut cu 10 g/l pe parcursul a până la 1 an de tratament. Scăderea pronunțată a valorii hemoglobinei (≤ 105 g/l) a fost observată la 4,8% dintre pacienți ca urmare a tratamentului cu Orgovyx, cu scăderi până la gradul 3/4 la 0,5%. Concentrațiile plasmatice ale glucozei au crescut până la gradul 3/4 la 2,9%, iar concentrațiile plasmatice ale trigliceridele au crescut până la gradul 3/4 la 2,0% dintre pacienții observați.

Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Orgovyx. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Orgovyx trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri generale de susținere, până când orice toxicitate clinică s-a diminuat sau a dispărut, luând în considerare timpul de înjumătățire plasmatică de 61,5 ore. Nu au fost încă observate reacții adverse în cazul unui supradozaj; se preconizează că astfel de reacții sunt similare reacțiilor adverse enumerate mai sus. Nu se cunoaște dacă relugolixul este eliminat prin hemodializă.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 26 aprilie 2023, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI RELUGOLIXUM și cu DC ORGOVYX 120 mg comprimate filmate, *pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat hormonodependent, este important.*

Având în vedere:

- demonstrarea non-inferiorității relugolix în comparație cu leuprorelina:
 - pe un criteriu de evaluare acceptabil, și anume obținerea și menținerea suprimării androgenice;
 - într-un context experimental favorabil complianței la tratament;
- profilul de toleranță considerat acceptabil în comparație cu comparatorii clinic relevanți;

și în ciuda:

- caracterului deschis al studiului HERO, care a condus la un bias de evaluare și monitorizare, deși studiul dublu-orb era fezabil;
- includerii unei populații eterogene, cu mai mult de o treime dintre pacienții care nu corespund domeniului de aplicare al autorizației de punere pe piață (28,0% forme localizate și 9,8% forme neclasificabile), în contextul cancerului de prostată hormonodependent avansat, cuprinzând stadiile metastatice și avansate local;
- absenței unei analize de eficacitate realizate în subpopulația studiului corespunzătoare autorizației de punere pe piață, și anume pacienții cu cancer de prostată hormonodependent în stadiu avansat;
- profilului pacienților cu o formă metastatică incluși în studiul HERO, care nu corespund celor din practica clinică actuală, beneficiind de la început de asocierea unui agonist sau antagonist de GnRH (suprimare androgenică) cu o terapie hormonală de generație a doua (doar enzalutamida a putut fi adăugată în cursul studiului în caz de progresie a PSA);

Comisia consideră că ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimate filmate, *nu aduce nicio îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V) în strategia terapeutică actuală.*

Luând în considerare toate aceste elemente, Comisia consideră că *beneficiul terapeutic oferit de ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimate filmate, este important* în indicația prevăzută de autorizația de punere pe piață.

Locul în strategia terapeutică

ORGOVYX (relugolix) este o **opțiune terapeutică suplimentară** în tratamentul de primă intenție al cancerului de prostată hormonodependent în stadiu avansat, la fel ca alte tratamente cu agonști și antagonști ai GnRH, deja disponibile.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA995, publicat la data de 14 august 2024, Relugolix este **recomandat**, în conformitate cu autorizația sa de punere pe piață, ca o **opțiune pentru tratamentul cancerului de prostată la adulți**:

- **cu cancer de prostată hormonodependent în stadiu avansat.**
- împreună cu radioterapia pentru cancerul de prostată hormonodependent cu risc crescut, localizat sau avansat local.
- ca tratament neoadjuvant înainte de radioterapie pentru cancerul de prostată hormonodependent cu risc crescut, localizat sau avansat local.

Cancerul de prostată hormonodependent avansat include cancerul care a progresat după tratamentul radical sau care prezintă un risc semnificativ de progresie sau deces. Experții în domeniu au explicat că experiența de a trăi cu cancer de prostată hormonodependent avansat variază de la o persoană la alta. Ei au explicat că diagnosticul inițial provoacă frică, stres și anxietate pentru persoane și familiile acestora. Comisia a concluzionat că cancerul de prostată hormonodependent avansat poate avea un impact considerabil asupra calității vieții.

Cancerul de prostată sensibil la hormoni (numit și dependent de hormoni) este de obicei tratat cu terapie de deprivare de androgenică (ADT), cum ar fi leuprorelina. Aceasta poate fi utilizată singură sau împreună cu chimioterapie, radioterapie sau inhibitori ai receptorilor de androgeni. Relugolix este o terapie de deprivare androgenică (ADT).

Dovezile din studiile clinice sugerează că relugolix este mai eficient în reducerea testosteronului la niveluri care opresc creșterea cancerului pe termen lung și reduce riscul de evenimente cardiovasculare severe, comparativ cu leuprorelina. O comparație indirectă a tratamentelor sugerează că relugolix funcționează la fel de bine ca alte ADT-uri, dar acest lucru este incert.

Estimările cost-eficacitate pentru relugolix se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră acceptabil pentru utilizarea resurselor NHS (Serviciul Național de Sănătate). Prin urmare, **relugolix este recomandat**.

SMC (Scottish Medical Consortium)

La data prezentei evaluări, pe site-ul oficial SMC nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului DC ORGOVYX (DCI RELUGOLIXUM) pentru indicația terapeutică: „*Relugolix este indicat*”:

- *pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată hormonodependent în stadiu avansat.*
- *pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent cu risc crescut, localizat și avansat local, în combinație cu radioterapia.*
- *ca tratament neoadjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu cancer de prostată hormonodependent cu risc crescut, localizat sau avansat local.”*

Avizul SMC 2678 va fi publicat pe data de 7 octombrie 2024 prezentând concluziile finale ale evaluării.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A22-108, publicat la data de 1 martie 2023, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al relugolixului în comparație cu terapia de comparație adecvată (ACT) *la pacienții adulți cu cancer de prostată hormonodependent avansat*.

Tabelul de mai jos rezumă rezultatul evaluării beneficiului suplimentar al relugolixului în comparație cu diferitele terapii de comparație (ACT) prezente în strategia terapeutică actuală.

Tabelul 4: Relugolixum – existența și amploarea beneficiului suplimentar

Întrebarea de cercetare	Indicația terapeutică	ACT ^a	Existența și amploarea beneficiului suplimentar
Pacienți cu cancer de prostată hormonodependent în stadiu avansat^b			
1	Pacienți care sunt candidați pentru terapie locală	<ul style="list-style-type: none"> • Prostatectomie radicală, dacă este necesar în combinație cu limfadenectomie, • Radioterapie percutanată în combinație cu terapie de deprivare androgenică clasică^c sau bicalutamidă • Radioterapie percutanată în combinație cu brahiterapie HDR (doar pentru pacienții din categoria clinică cT3) 	<i>Beneficiul suplimentar nu este dovedit</i>
2	Pacienți care nu sunt candidați pentru terapie locală	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie de deprivare androgenică clasică^c • Bicalutamidă 	<i>Beneficiul suplimentar nu este dovedit^d</i>
3	Pacienți cu recurență a PSA sau recurență clinică după terapia locală primară	Tratament individualizat ^e , selectat dintre: <ul style="list-style-type: none"> • prostatectomie de salvare, • radioterapie percutanată de salvare, • radioterapie percutanată de salvare în combinație cu terapie de deprivare androgenică clasică^c sau bicalutamidă; ținând cont de terapia anterioară și de riscul de progresie.	<i>Beneficiul suplimentar nu este dovedit</i>
Pacienți cu cancer de prostată metastatic hormonodependent (mHSPC)^{f,g}			
4a	Pacienți care sunt candidați pentru terapie combinată	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie de deprivare androgenică clasică^c în combinație cu apalutamidă • Terapie de deprivare androgenică clasică^c în combinație cu acetat de abirateronă și prednison sau prednisolon (doar pentru pacienții cu cancer de prostată de risc crescut, recent diagnosticat) • Terapie de deprivare androgenică clasică^c în combinație cu docetaxel cu sau fără prednison sau prednisolon • Terapie de deprivare androgenică clasică^c în combinație cu enzalutamidă 	<i>Beneficiul suplimentar nu este dovedit</i>



4b	Pacienți care nu sunt candidați pentru terapie combinată	Terapie de deprivare androgenică clasică ^c	Beneficiul suplimentar nu este dovedit
----	--	---	---

a - Este prezentat ACT-ul specificat de G-BA.

b - Se presupune că nu există metastaze la distanță (M0). Conform G-BA, atunci când se stabilește ACT-ul, decizia terapeutică individuală în populația țintă a fost luată în baza observațiilor pe termen lung. Astfel, „supravegherea activă” nu este considerată un ACT în prezentul caz.

c - Conform G-BA, terapia de deprivare androgenică clasică, în contextul indicației terapeutice actuale înseamnă castrare chirurgicală sau castrare medicală utilizând tratamente cu agonști sau antagoniști ai GnRH. Medicamentele buserelin, leuprorelin, goserelin, triptorelin (agoniști ai GnRH) și degarelix (antagonist al GnRH) sunt considerate adecvate pentru implementarea castrării medicale în contextul deprivării convenționale de androgeni. În contextul unui studiu clinic, selecția numai a unuiu dintre aceste medicamente (studiu cu comparator unic) este considerată suficientă.

d - Studiul HERO a inclus doar pacienți cu un PS ECOG de 0 sau 1. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi obținute de către pacienți cu un PS ECOG de ≥ 2 .

e - Conform G-BA, pentru implementarea terapiei individualizate într-un studiu de comparație directă, se așteaptă ca investigatorul să aibă la dispoziție o selecție de mai multe opțiuni de tratament pentru a permite o decizie terapeutică individualizată care să țină cont de criteriile enumerate (studiu cu comparatori multipli).

f - Se presupune că există metastaze la distanță (M1).

g - Conform G-BA și a cunoștințelor medicale recunoscute, în general, terapia de deprivare convențională androgenică, singură, este indicată doar pentru pacienții cu mHSPC pentru care o terapie combinată – terapie suplimentară față de deprivarea convențională androgenică – nu este o opțiune datorită comorbidităților și a stării generale.

*În concluzie, deoarece nu există studii relevante disponibile pentru evaluarea beneficiilor, nu există indicii despre un beneficiu suplimentar al relugolixului comparativ cu terapiile de comparație adecvată (ACT), prezentate în tabel. Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.***

Abordarea pentru afirmarea unei concluzii generale privind beneficiile suplimentare este o propunere a IQWiG. În final, G-BA decide cu privire la beneficiul suplimentar.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 6 aprilie 2023 pentru indicația terapeutică: „*Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni*”, conform autorizației de punere pe piață din 29 aprilie 2022, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** al relugolixului față de terapia de comparație adecvată.

Având în vedere indicația terapeutică au fost distinse 5 grupuri de pacienți iar terapia de comparație adecvată (ACT) a fost determinată de G-BA, astfel:

1. **Pacienți cu cancer de prostată hormonodependent avansat care sunt eligibili pentru terapie locală** – pentru această populație, **terapia de comparație adecvată** poate fi:
 - a. Prostatectomie radicală, dacă este necesar în combinație cu limfadenectomie;
 - b. Radioterapie percutanată în combinație cu terapie de deprivare convențională androgenică sau bicalutamidă;
 - c. Radioterapie percutanată în combinație cu brahiterapie HDR (doar pentru pacienții din categoria clinică cT3).

Nu sunt disponibile date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar. **Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

2. **Pacienți cu cancer de prostată hormonodependent avansat care nu sunt eligibili pentru terapie locală** – pentru această populație, **terapia de comparație adecvată** poate fi:

- a. Terapie de deprivare androgenică clasică;
- b. Bicalutamidă.

Pentru evaluarea beneficiului, compania farmaceutică prezintă studiul HERO. În acest studiu randomizat, cu deschidere, controlat, pacienții au fost randomizați 2:1 în brațul cu relugolix sau în brațul cu leuprorelină. Pentru grupul de pacienți 2 (pacienți cu cancer de prostată hormonodependent avansat care nu sunt eligibili pentru terapie locală), compania farmaceutică prezintă rezultatele unei subpopulații din studiul HERO. Prin urmare, se concluzionează că **nu există dovezi ale unui beneficiu suplimentar al relugolix față de leuprorelină** în tratamentul pacienților cu cancer de prostată hormonodependent avansat care nu sunt eligibili pentru terapie locală.

3. **Pacienți cu cancer de prostată hormonodependent avansat și recurență PSA sau recurență clinică după terapie locală primară** – pentru această populație, **terapia de comparație adecvată** este **terapia individualizată pentru pacient**, cu selecția următoarelor opțiuni și luând în considerare terapia anterioară și riscul de progresie:

- a. prostatectomie de salvare,
- b. radioterapie percutanată de salvare,
- c. radioterapie percutanată de salvare în combinație cu supresie androgenică convențională sau bicalutamidă.

Nu sunt disponibile date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar. **Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

4. **Pacienți cu cancer de prostată metastatic hormonodependent (mHSPC) care sunt eligibili pentru terapie combinată** – pentru această populație, **terapia de comparație adecvată** poate fi:

- a. Terapie de deprivare androgenică clasică în combinație cu apalutamidă;
- b. Terapie de deprivare androgenică clasică în combinație cu acetat de abirateronă și prednison sau prednisolon (doar pentru pacienții cu cancer de prostată de risc crescut, recent diagnosticat);
- c. Terapie de deprivare androgenică clasică în combinație cu docetaxel cu sau fără prednison sau prednisolon;
- d. Terapie de deprivare androgenică clasică în combinație cu enzalutamidă.

Nu sunt disponibile date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar. **Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

5. **Pacienți cu cancer de prostată metastatic hormonodependent (mHSPC) care nu sunt eligibili pentru terapie combinată** – pentru această populație, **terapia de comparație adecvată** este terapia de deprivare androgenică clasică. Nu sunt disponibile date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar. **Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

În concluzie, deoarece nu există studii relevante disponibile pentru evaluarea beneficiilor, nu există indicii despre un beneficiu suplimentar al relugolixului comparativ cu terapiile de comparație adecvată (ACT). Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

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

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Accord Healthcare Distribution SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RELUGOLIXUM și cu DC Orgovyx 120 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Belgia, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurarea, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;**

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează**

aceluiași segment populational ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

comparatorul validat de către SETS pentru calculul costurilor terapiei este **medicamentul generic cu DC ABIRATERONA MYLAN 500 mg (DCI ABIRATERONUM) sau medicamentul generic cu DC ABIRATERONA KRKA 500 mg (DCI ABIRATERONUM), ambele având același preț cu amănuntul maximal cu TVA.**

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul **generic cu DC ABIRATERONA MYLAN 500 mg (DCI ABIRATERONUM)**. Acesta **corespunde** criteriilor de alegere a comparatorului.

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM**, este următorul:

I. Indicația terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic - confirmat imagistic
- Pentru indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:
 - scor Gleason ≥ 8
 - prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
 - prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
 - b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeecție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateronă înainte chimioterapie
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară
- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 mg , comprimate de 500 mg, comprimate de 1.000 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (2 comprimate de 500 mg sau 4 comprimate de 250 mg sau 1 comprimat de 1000 mg). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateronă).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;

• *progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;*

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic

- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului

- dezvoltarea toxicității de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

Pe baza celor prezentate anterior, medicamentul generic cu DC ABIRATERONA MYLAN 500 mg (DCI ABIRATERONUM) va fi utilizat pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC ABIRATERONA MYLAN 500 mg comprimate filmate

Conform RCP:

Doza recomandată este de 1.000 mg (două comprimate de 500 mg sau un comprimat de 1.000 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente. Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele crește expunerea sistemică la abirateronă.

Cost terapie per pacient

	ABIRATERONA MYLAN 500 mg comprimate filmate - Cutie cu blistere din Al-PVC/PE/PVDC conținând 60 comprimate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.753,10 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	45,88 lei
Cost terapie anul 1	2 x 365 x 45,88 = 33.492,40 lei
Cost terapie anul 2 – 3	2 x 2 x 365 x 45,88 = 66.984,80 lei
Cost terapie/ 3 ani	100.477,20 lei

Calculul costurilor terapiei cu DC ORGOVYX 120 mg comprimate filmate

Conform RCP:

Tratamentul cu Orgovyx trebuie inițiat cu o doză de încărcare de 360 mg (trei comprimate) în prima zi, urmată de o doză de 120 mg (un comprimat) administrată o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Deoarece relugolixul nu induce o creștere a concentrațiilor de testosteron, nu este necesar să se adauge un antiandrogen ca protecție împotriva unei creșteri bruște la inițierea terapiei.

Cost terapie per pacient

	ORGOVYX 120 mg comprimate filmate - Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film. (3 ani)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.008,53 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	33,61 lei
Cost terapie anul 1	3 x 33,61 + 364 x 33,61 = 12.334, 87 lei
Cost terapie anul 2 – 3	2 x 365 x 33,61 = 24.535, 30 lei
Cost terapie/ 3 ani	36.870,17 lei

La data prezentei evaluări, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Orgovyx **generează mai mult de 63,30 % economii** față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ**.

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și ale medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Studiu non-intervențional RENAISSANCE – în scop informativ

Un **studiu non-intervențional** (NIS), cunoscut și sub numele de **studiu observațional**, este un tip de cercetare în care investigatorii *observă și colectează date fără a interveni activ sau a modifica îngrijirea standard sau cursul natural al evenimentelor*. În aceste studii, pacienții primesc îngrijire medicală de rutină și niciun tratament experimental nu este administrat. Cercetătorii doar *observă și înregistrează rezultatele pe baza îngrijirii pe care participanții ar primi-o în mod normal*.

În epidemiologie și statistică, un studiu observațional trage concluzii cu privire la posibilul efect al unui tratament asupra participanților, atunci când distribuirea participanților într-un grup de tratament sau grupul de control nu se află sub controlul investigatorului. Într-un studiu observațional non-intervențional, nu sunt aplicate pacienților proceduri de diagnosticare sau de monitorizare suplimentare și sunt utilizate metode epidemiologice pentru analiza datelor colectate (conform articolului 2 litera (c) din 2001/20 / CE). Nu este un studiu clinic randomizat controlat (RCT).

Cu toate acestea, în unele cazuri, studiile observaționale au designul cel mai potrivit – de exemplu, când boala studiată este rară. Uneori, studiile non-intervenționale sunt singura abordare etică (de exemplu, în cazul în care este studiat efectul unui factor de risc de mediu, cum ar fi azbestul și ar fi lipsit de etică expunerea deliberată a participanților la azbest).

Astfel, studiile observaționale nu testează tratamente potențiale. În schimb, participanții își urmează planul de tratament obișnuit. Cercetătorii *observă participanții și monitorizează evoluția stării lor de sănătate* de-a lungul timpului.

De asemenea, pot să ne ajute să înțelegem cât de eficient este un tratament într-un context de zi cu zi sau în „lumea reală”. De exemplu, după ce un nou medicament este aprobat, se solicită adesea companiei farmaceutice să *continue monitorizarea eficienței și siguranței medicamentului într-un studiu de Faza 4*.

Studiile observaționale *necesită adesea mai puțin timp* pentru participare. Participarea ar putea fi la fel de simplă ca o singură probă de sânge sau completarea unui chestionar. Spre deosebire de studiile intervenționale, *poți participa la mai multe studii observaționale în același timp*, deoarece acestea nu implică modificări ale planului tău obișnuit de tratament.

Caracteristicile unui studiu non-intervențional sunt următoarele:

1. **Fără tratament experimental:** Pacienții nu sunt repartizați la intervenții specifice; în schimb, sunt tratați conform practicii medicale obișnuite.
2. **Mediu real:** Studiul are loc în cadrul clinicilor de rutină, oferind perspective asupra modului în care tratamentele funcționează în practica de zi cu zi.
3. **Colectarea datelor:** Informațiile sunt adunate prin intermediul dosarelor medicale, sondajelor pacienților, rezultatelor de laborator sau altor forme de colectare a datelor.
4. **Tipuri:** Tipuri comune includ studiile de cohortă, studiile caz-control, studiile transversale și registrele.

Având în vedere cele de mai sus, ***studiile non-intervenționale sunt utile pentru a înțelege eficacitatea și siguranța tratamentelor în lumea reală, rezultatele pacienților și progresia bolii, fără influența unei manipulări experimentale.***

Menționăm că reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Accord Healthcare Distribution SRL, a depus la ***dosar atât protocolul studiului clinic RENAISSANCE - A multi-centre, noninterventional study of RELugolix as aNDrogendeprivAtion therapy In patientS with advanced hormone-Sensitive prostate CANCER***, cât și ***adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 18880E/10.06.2024*** privind confirmarea notificării intenției solicitantului de a organiza un studiu non-intervențional intitulat „RENAISSANCE – Un studiu multicentric, non-intervențional, privind relugolix ca terapie de deprivare androgenică la pacienți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni”, versiunea 1.0, datat la 19 februarie 2024.

Conform protocolului, scopul acestui studiu este de a genera dovezi din lumea reală din Europa cu privire la populația de pacienți, eficacitatea și persistența tratamentului cu relugolix la pacienții cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni și evoluția lor clinică pe parcursul tratamentului.



Studiul este conceput pentru a înțelege mai bine experiența reală a pacienților cu cancer de prostată tratați cu relugolix, prin colectarea de date privind tiparele de tratament, eficacitatea, persistența și aderența la tratament. *Pacienții vor fi monitorizați prospectiv pentru o perioadă de până la un an de la data semnării consimțământului informat (înrolarea), pentru a evalua rezultatele pacienților pe această perioadă.*

*Acest studiu de cohortă va fi realizat la pacienți care încep tratamentul cu relugolix. Decizia de a iniția tratamentul cu relugolix trebuie luată înainte de înrolarea în studiu. **Data începerii studiului este 01 mai 2024 iar publicarea finală a raportului cu toate datele clinice este preconizat să apară pe data de 01 august 2026.***

Urmărirea pacienților va înceta odată cu retragerea consimțământului, întreruperea tratamentului, pierderea din evidență, decesul sau finalizarea colectării datelor din studiu, oricare dintre acestea survine prima. Datele din acest studiu vor permite evaluarea experienței și rezultatelor pacienților, ceea ce nu este posibil într-un studiu clinic tradițional din cauza limitărilor unei populații selectate, care poate să nu fie reprezentativă pentru rezultatele reale ale pacienților.

*Centrele participante vor fi solicitate să extragă date din dosarele medicale și să le introducă în sistemul electronic de colectare a datelor (EDC) **la momentul includerii, la un interval minim de 6 luni și la finalul studiului.***

Designul prospectiv permite capturarea caracteristicilor importante ale pacienților cu cancer de prostată la momentul inițial, oferind apoi o urmărire longitudinală pentru a colecta informații despre eficacitate, tiparele de tratament și aderența/persistența la tratament, precum și despre siguranța tratamentului.

De asemenea, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa 1, Tabelul 4, criteriul 3.5:

****)** *Având în vedere heterogenitatea studiilor nonintervenționale privind patologiile, populația pacienților, obiectivele urmărite, tipul datelor colectate, analiza și interpretarea rezultatelor, este aproape imposibil de elaborat o metodologie unitară pentru toate tipurile de studii nonintervenționale. Protocoalele depuse de către solicitanți vor fi analizate de către Departamentul de evaluare tehnologii medicale^{#)} și Departamentul studii clinice din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România poate invita pentru consultări reprezentanți ai Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și ai comisiilor consultative ale Ministerului Sănătății. Vor avea ca obiective principale evaluarea beneficiului clinic adițional, a siguranței, calității vieții, respectiv colectarea de costuri directe din perspectiva plătitorului în vederea efectuării de analize farmaco-economice la sfârșitul studiului. Scopul grupului de lucru este de a analiza designul studiului nonintervențional și a ghida solicitantul către un protocol de colectare de date reale din practica terapeutică în vederea evaluării tehnologiilor medicale. Studiile nonintervenționale vor trebui să respecte reglementările Hotărârii Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 6/2014 privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România, completată prin Hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 25/2015. **Termenul maxim în care se va elibera avizul final cu privire la protocolul de colectare de date este de 3 luni de la data depunerii solicitării de***

studiu de către solicitant. Studiul nonintervențional pentru colectarea de date reale se va derula după includerea medicamentului care face obiectul studiului în sistemul de compensare.

#) Conform O. nr. 1.353/2020, sintagma "Departamentul evaluare tehnologii medicale" a fost înlocuită cu sintagma "structura de specialitate cu responsabilități în evaluarea tehnologiilor medicale".

Având în vedere cele prezentate mai sus, la data evaluării raportului, nu există posibilitatea de acordare a punctajului conform criteriului 3,5, pct. (iii) al Tabelului 4, întrucât nu deținem toate datele clinice reale din practica terapeutică necesare în vederea evaluării tehnologiilor medicale.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	85

6. CONCLUZII

- Cancerul de prostată este un tip comun de cancer la bărbați, dar este tratabil în stadiile incipiente. Cancerul de prostată „avansat” este, în general, considerat cancerul care s-a răspândit de la prostată în alte părți ale corpului, adică boala metastazată (inclusiv metastaza ganglionilor limfatici non-regionali) și care nu se poate vindeca. Experții nu cunosc cu exactitate cauza, dar riscul apariției bolii crește o dată cu vârsta.
- Adesea, nu există simptome în stadiile incipiente ale cancerului de prostată, dar screening-ul poate detecta modificări care pot indica cancer. Testul de screening presupune testarea PSA, un marker tumoral denumit antigen prostatic specific, care în mod fiziologic se regăsește în cantități reduse la nivel sangvin.
- Cancerul de prostată este al doilea cel mai frecvent cancer la bărbați la nivel mondial, cu peste 1,2 milioane de cazuri și 358.000 de decese anual. La nivelul țării noastre, incidența cazurilor de cancer de prostată se situează pe locul 3 după cancerul pulmonar și cel colorectal.
- Opțiunile de tratament pentru cancerul de prostată depind de mai mulți factori, cum ar fi viteza de dezvoltare a cancerului, gradul de răspândire și starea generală de sănătate, precum și potențialele beneficii sau efecte secundare ale tratamentului.
- Dacă cancerul de prostată este diagnosticat într-un stadiu în care este limitat la glanda prostatică, acesta este în general tratat prin supraveghere activă, prostatectomie chirurgicală sau cu radiații.
- Aproximativ 40% dintre bărbații care primesc tratament localizat vor prezenta o recidivă a PSA sau o creștere a nivelului PSA după terapia inițială și reprezintă cea mai comună formă de cancer de prostată avansat.
- Terapia de deprivare androgenică (ADT) asociată cu radioterapie este stabilită ca o opțiune de tratament adecvată și eficientă pentru majoritatea bărbaților cu cancer de prostată cu risc mediu și ridicat, nou diagnosticat.
- Tratamentul standard actual de îngrijire cu agonști ai receptorilor GnRH are limitări precum creșterea inițială a testosteronului cu risc de simptomatologie clinică, risc crescut de evenimente cardiovasculare, reacții la locul injectării și recuperarea lentă a testosteronului după întreruperea tratamentului.
- ORGOVYX (relugolix), primul antagonist oral, non – peptidic, al receptorului GnRH, poate fi considerat un plus pentru opțiunile de terapie privind tratamentul pacienților cu cancer de prostată avansat dependent de hormoni.
- Siguranța și eficacitatea Orgovyx au fost evaluate în cadrul HERO, un studiu randomizat în regim deschis, efectuat la bărbați adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la androgeni, care au necesitat cel puțin 1 an de terapie de deprivare androgenică și care nu erau candidați pentru terapie chirurgicală sau radioterapie cu intenție curativă.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **RELUGOLIXUM** și cu DC **Orgovyx 120 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni*”, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **RELUGOLIXUM** și cu DC **Orgovyx 120 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*Orgovyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată avansat sensibil la hormoni*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Orgovyx (*Orgovyx, INN: relugolix (europa.eu)*)
2. EPAR Orgovyx (*Orgovyx, INN-relugolix (europa.eu)*)
3. Aviz HAS (*ORGOVYX 120 mg, (has-sante.fr)*)
4. NICE GUIDANCE (*Relugolix for treating hormone-sensitive prostate cancer (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE 2678 (*relugolix (Orgovyx) (scottishmedicines.org.uk)*)
6. Decizie IQWIG (*A22-108 - Relugolix - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1 (iqwig.de)*)
7. Decizie G-BA (*Resolution (g-ba.de)*)
8. Ghiduri ESMO (*Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 - Annals of Oncology*)
9. Ghiduri NCCN (*NCCN Guidelines for Patients: Advanced-Stage Prostate Cancer*)
10. <https://www.nhs.uk/conditions/prostate-cancer/treatment/>
11. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/treating.html>
12. <https://oncocentre.org/wp-content/uploads/Renaissance-2.pdf>

Raport finalizat in data de: 23.09.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU