



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENZALUTAMIDUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de deprivare androgenică

Data depunerii dosarului

15.11.2023

Numărul dosarului

35817

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ENZALUTAMIDUM

1.2. DC: Xtandi - 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L02BB04

1.4 Data eliberării APP: 21 iunie 2013

1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu E 40
Concentrație	Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Suport de carton care conține un blist. de PVCPCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr. film. (4 compartimente x 28)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 actualizat în data de 4.03.2024:

Mărimea ambalajului	Suport de carton care conține un blist. de PVCPCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr. film. (4 compartimente x 28)
Concentrație	40 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	13232,20 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	118,14 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică :

Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de deprivare androgenică.

Tratamentul cu enzalutamidă trebuie inițiat și supervizat de un medic specialist cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.



Doze și mod de administrare

Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

La pacienții la care nu s-a efectuat orhiectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH).

Doze omise

Dacă un pacient omite doza de Xtandi la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Mod de administrare

Xtandi este destinat administrării orale. Comprimatele filmate nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate ci trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C, conform clasificării Child-Pugh). S-a observat un timp crescut de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enzalutamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația privind tratamentul CPRC și mCPSH la bărbații adulți.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Astellas Pharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de deprivare androgenică”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.*

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic “*A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of*

Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)", Protocol nr. 9785-CL-0335, versiune 2.0/02.06.2016 conform autorizației ANMDMR nr. 20099E/31.10.2016.

Studiul s-a desfășurat în 7 centre din țară: S.C. Radiotherapy Center Cluj-Napoca, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Al. Trestioreanu" București, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Spitalul Clinic "Prof. Dr. Th. Burghel" București, S.C. Oncomed S.R.L. Timișoara, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a mai solicitat evaluarea DCI ENZALUTAMIDUM pentru aceeași indicație, în urma evaluării fiind emisă Decizia Președintelui ANMDMR de includere condiționată cu nr. 37/11.01.2023.

Neoplasmul de prostată. Generalități și principii de tratament

Neoplasmul de prostată este printre cele mai frecvente tipuri de neoplazii cu 1.600.000 de cazuri și 366.000 de decese anual. În stadiile incipiente poate fi asimptomatic, iar în stadiile avansate tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Cancerul de prostată se poate prezenta ca boală localizată, boală local avansată sau boală metastatică la diagnosticul inițial. În ciuda utilizării intense a antigenului specific prostatic (PSA) pentru screening-ul și depistarea precoce a cancerului de prostată, 2% până la 43% dintre pacienți prezintă inițial boală metastatică.

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune: tușeu rectal, dozarea nivelului seric al PSA, ultrasonografie transrectală, biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic).

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice. Stadializarea cancerului de prostată se face utilizând clasificarea Clinical Tumor Node Metastasis, Scorul Gleason și/sau sistemul de clasificare actual al Societății Internaționale de Patologie Urologică.

Prognosticul bărbaților cu cancer de prostată scade considerabil odată cu dezvoltarea metastazelor (rata de supraviețuire la 5 ani este de 30%). Decesul pacienților cu CPRC metastatic are loc de obicei în decurs de 24 până la 48 de luni de la debutul rezistenței la castrare metastatice și este de obicei precedat de o secvență de evenimente marcante asociate cu deteriorarea stării generale și agravarea simptomelor, inclusiv durere și cașexie. Factorii de prognostic care influențează supraviețuirea în cancerul de prostată metastatic sensibil la castrare (CPRCm) includ nivelul ridicat al antigenului specific prostatic (PSA) la diagnostic, scorul Gleason ridicat, stadiul tumorii primare mai

înalt, vârsta mai tânără și prezența metastazelor osoase.

Ghidurile ESMO de diagnostic, tratament și monitorizare recomandă screening cu PSA, efectuarea unui IRM multiparametric de prostată înainte de efectuarea biopsiei și de preferat biopsie de prostată tranperineală și nu transrectală ghidată ecografic, urmată de stadializare conform recomandărilor consensului Societății Internaționale de Patologie Urologică.

Boala localizată poate fi supusă unei intervenții curative primare, cum ar fi intervenția chirurgicală sau radioterapia, cu toate acestea, o proporție semnificativă de pacienți prezintă o recidivă a bolii și necesită tratament sistemic.

La începutul bolii, cancerul de prostată este dependent de androgeni pentru creștere și supraviețuire. Prin urmare, privarea celulelor canceroase de prostată de androgeni este o formă primară de terapie. Astfel de cancere de prostată sunt denumite dependente de androgeni sau sensibile la hormoni, iar tratamentele care scad nivelurile de androgeni sau blochează activitatea androgenilor le pot inhiba creșterea.

Pacienții cu boală recurentă după tratamentul primar, sau cei care prezintă o boală avansată sau metastatică, sunt de obicei tratați cu terapia de privare de androgeni. Inițial, majoritatea pacienților sunt sensibili la privarea de androgeni (castrare), dar în cele din urmă există o progresie de la cancerul de prostată sensibil la hormoni la cancerul de prostată rezistent la castrare (CPRC), unde CPRC este definit ca progresia bolii în cadrul nivelurilor de castrare (testosteron < 50 ng/dL).

Pacienții clasificați cu boală cu risc crescut trebuie să fie examinați pentru metastaze, folosind IRM sau CT de abdomen și pelvis și scanare osoasă.

Conform ghidurilor ESMO 2020 pentru tratamentul bărbaților cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) se recomandă terapie de deprivare androgenică + abirateronum/docetaxelum/enzalutamidum/apalutamidum sau radioterapie sau monoterapie de deprivare androgenică pentru pacienții care nu pot tolera medicamentele indicate.

Figura 1. Algoritm de diagnostic și stadializare în cancerul de prostată

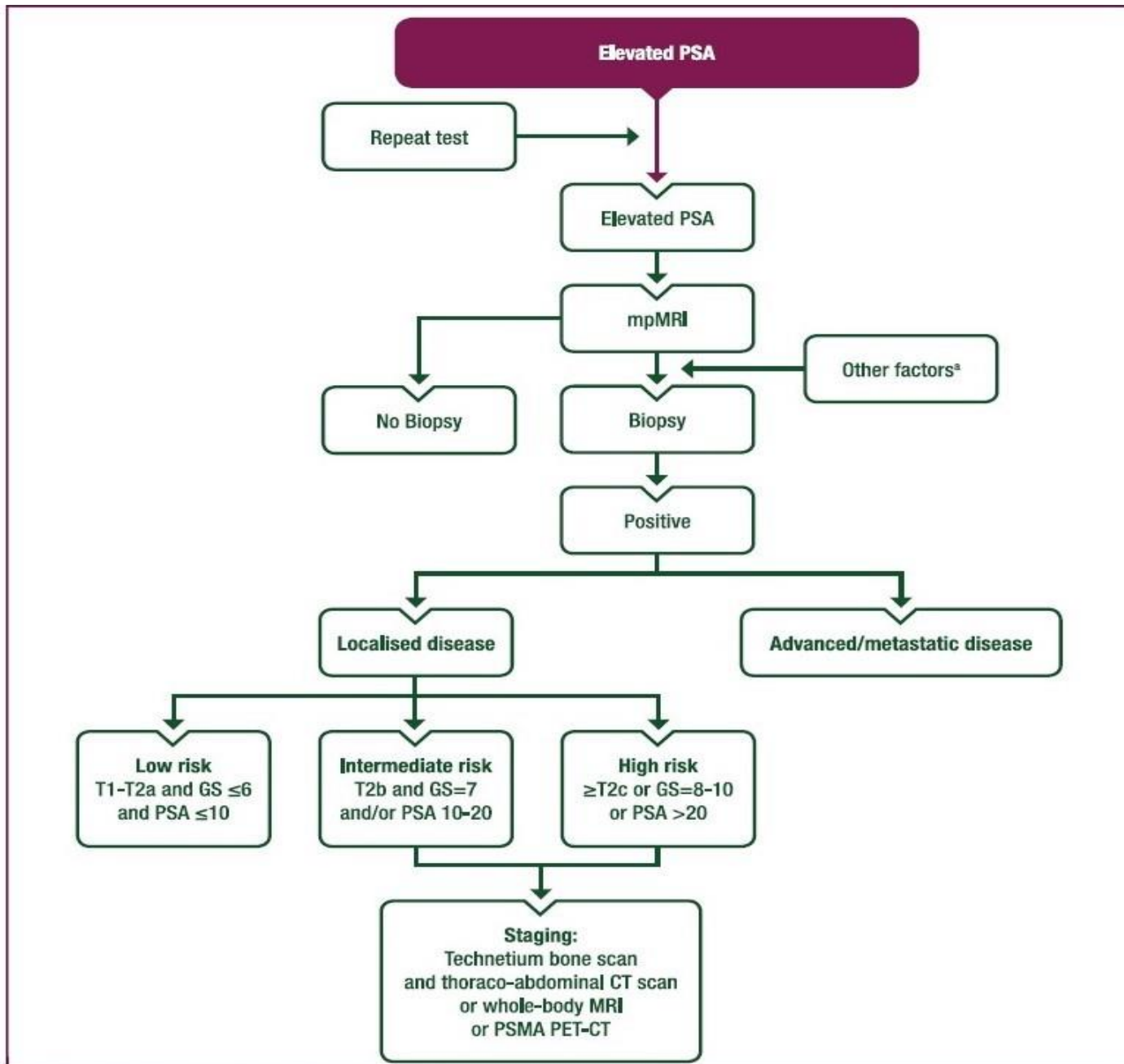


Figure 1. Diagnostic work-up and staging for prostate cancer.

CT, computed tomography; DRE, digital rectal examination; GS, Gleason score; mpMRI, multi-parametric magnetic resonance imaging; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PSA, prostate-specific antigen; PSMA, prostate-specific membrane antigen.

^a In addition to PSA level and MRI results, the decision to biopsy or not should be made in light of DRE findings, ethnicity, age, comorbidities, free/total PSA, history of previous biopsy and patient values.

Figura 2. Strategii terapeutice după stadializare

Localised disease	Low risk	Active surveillance Brachytherapy RP
	Intermediate risk	Radical RT RP Radical RT ± neoadjuvant ADT Brachytherapy
	High risk	Active surveillance Long-term ADT + radical RT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
Locally advanced disease		Neoadjuvant ADT + radical RT + adjuvant ADT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
MO CRPC	High risk	ADT + apalutamide ADT + darolutamide ADT + enzalutamide
Metastatic disease	Hormone-naive	ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide RT for low volume ADT alone for frail patients who cannot tolerate the above treatments Bone health agent
	Castration-resistant (first line)	Abiraterone Docetaxel Enzalutamide ²²³ Ra for patients unfit for above treatments (and bone-only metastases)
	Second line or post-docetaxel	Abiraterone Cabazitaxel Enzalutamide ²²³ Ra

²²³Ra, radium-223; ADT, androgen deprivation therapy; MO CRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy.

Figura 3. Algoritm în tratamentul cancerului de prostată metastatic

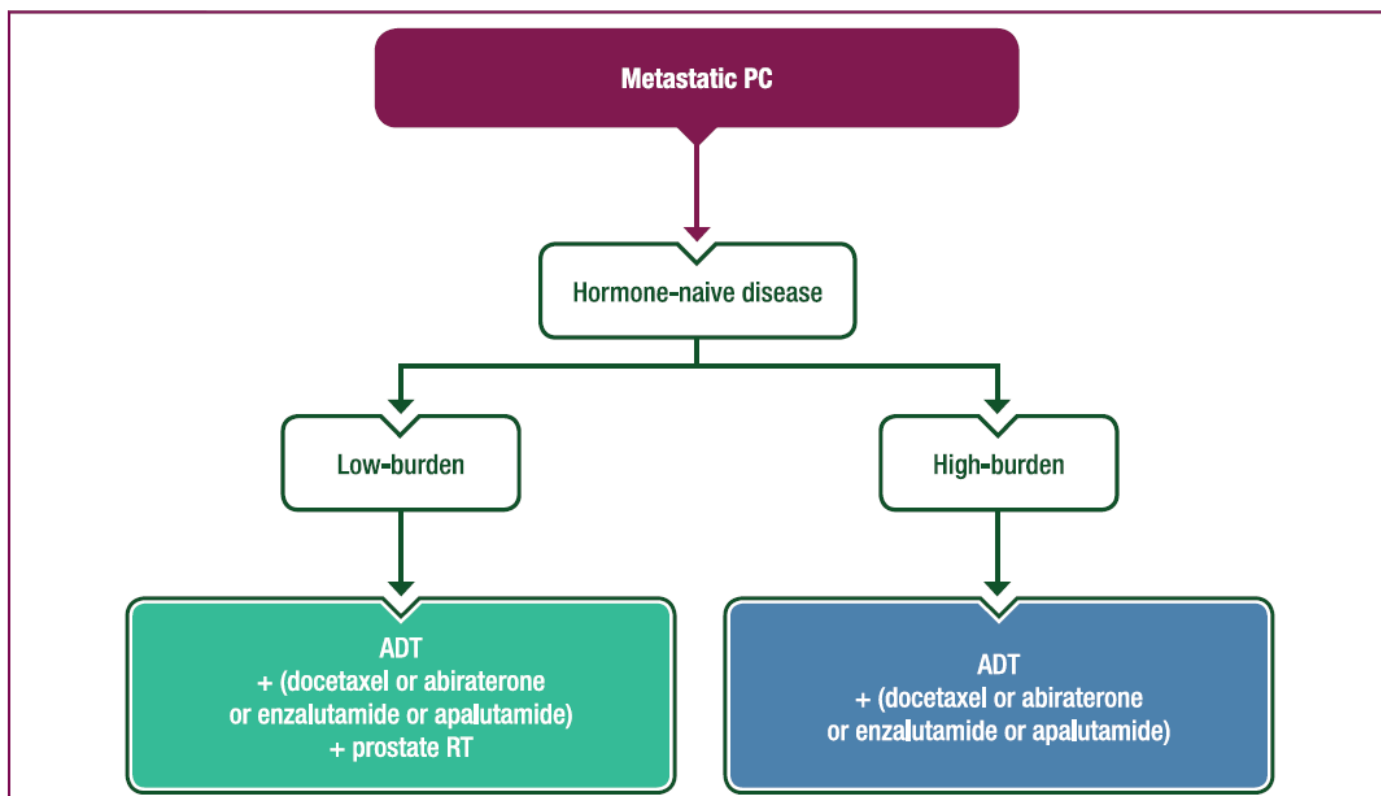


Figure 4. Metastatic prostate cancer treatment algorithm.
 ADT, androgen deprivation therapy, PC, prostate cancer; RT, radiotherapy.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea enzalutamidei a fost stabilită în cadrul a trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] la pacienți cu neoplasm de prostată progresiv, la care boala a progresat în timpul terapiei de deprivare androgenică [analog de LHRH sau după orhiectomie bilaterală]. În cadrul studiului PREVAIL au fost înrolați pacienți cu CPRC metastatic cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, în timp ce în cadrul studiului AFFIRM au fost înrolați pacienți cu CPRC metastatic cărora li s-a administrat anterior docetaxel, iar în studiul PROSPER au fost înrolați pacienți cu CPRC non-metastatic. În plus, eficacitatea la pacienții cu mCPSH a fost, de asemenea, stabilită într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, multicentric [9785-CL-0335 (ARCHES)]. Toți pacienții cărora li s-a administrat un analog de LHRH sau li s-a efectuat anterior orhiectomie bilaterală.



În cadrul grupului cu tratament activ, Xtandi a fost administrat pe cale orală în doză zilnică de 160 mg. În cele patru studii clinice (ARCHES, PROSPER, AFFIRM și PREVAIL), pacienților li s-a administrat placebo în cadrul grupului de control și li s-a permis, fără să li se impună, să utilizeze prednison (doza zilnică maximă permisă a fost de 10 mg prednison sau echivalent).

Modificările concentrației serice a PSA în mod independent nu anticipează întotdeauna beneficiul clinic. Prin urmare, în cele patru studii s-a recomandat ca pacienții să fie menținuți pe tratamentele de studiu respective, până când au fost întrunite criteriile de întrerupere specificate în continuare pentru fiecare studiu.

Studiul 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienți cu CPSH metastatic)

Studiul ARCHES a inclus 1150 pacienți cu mCPSH randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu enzalutamidă plus ADT sau placebo plus ADT (ADT definit ca analog LHRH sau orhiectomie bilaterală). Pacienților li s-a administrat enzalutamidă în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 574) sau placebo (N = 576).

Au fost eligibili pacienții cu cancer de prostată metastatic documentat prin scintigrafie osoasă pozitivă (pentru prezența metastazelor osoase) sau leziuni metastatice la Tomografie Computerizată (TC) sau RMN (pentru evaluarea țesutului moale). Nu au fost eligibili pacienții a cărei extindere a bolii a fost limitată la ganglionii limfatici din regiunea pelviană.

A fost permis ca pacienților să li se administreze până la 6 cicluri de tratament cu docetaxel, cu administrarea finală a tratamentului încheiată în termen de 2 luni de la ziua 1 și cu nicio dovadă de evoluție a bolii în timpul sau după terminarea tratamentului cu docetaxel.

Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute sau suspectate sau cu boală leptomeningeală activă sau cu antecedente de convulsii sau orice afecțiune care poate predispuce la convulsii.

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 70 ani în ambele grupuri de tratament. Majoritatea pacienților din totalul populației au fost caucazieni (80,5%); 13,5% asiatici și 1,4% afro-americieni. Scorul Statusului de Performanță al Grupului de Cooperare Oncologică din Est (ECOG PS) a fost 0 pentru 78% dintre pacienți și 1 pentru 22% dintre pacienți la intrarea în studiu. Pacienții au fost stratificați după volumul mare sau redus al bolii și în funcție de terapia anterioară cu docetaxel pentru cancer de prostată. 37% dintre pacienți au avut boală cu volum redus și 63% dintre pacienți au avut boală cu volum mare. 82% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament cu docetaxel, 2% au primit 1-5 cicluri și 16% au primit anterior 6 cicluri. Administrarea concomitentă de docetaxel nu a fost permisă.

Supraviețuirea în absența progresiei radiologice a bolii (SAPr), bazată pe o evaluare centralizată independentă, a fost criteriul final principal definit ca timpul de la randomizare până la prima dovadă radiologică obiectivă de progresie a bolii sau până la deces (din orice cauze, de la momentul randomizării până la 24 de săptămâni de la întreruperea tratamentului cu medicamentul din studiu), oricare a avut loc prima dată.

Enzalutamida a demonstrat o reducere semnificativă statistic cu 61% a riscului unui eveniment SAPr comparativ cu placebo [RR = 0,39 (Î 95%: 0,30, 0,50); p <0,0001]. Au fost observate rezultate concordante pentru SAPr la pacienții cu un volum mare sau mic de boală și la pacienții care au fost sau nu tratați anterior cu docetaxel. Timpul median până la un eveniment SAPr nu a fost atins pe brațul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 19,0 luni (Î 95%: 16,6, 22,2) pe brațul de tratament cu placebo.

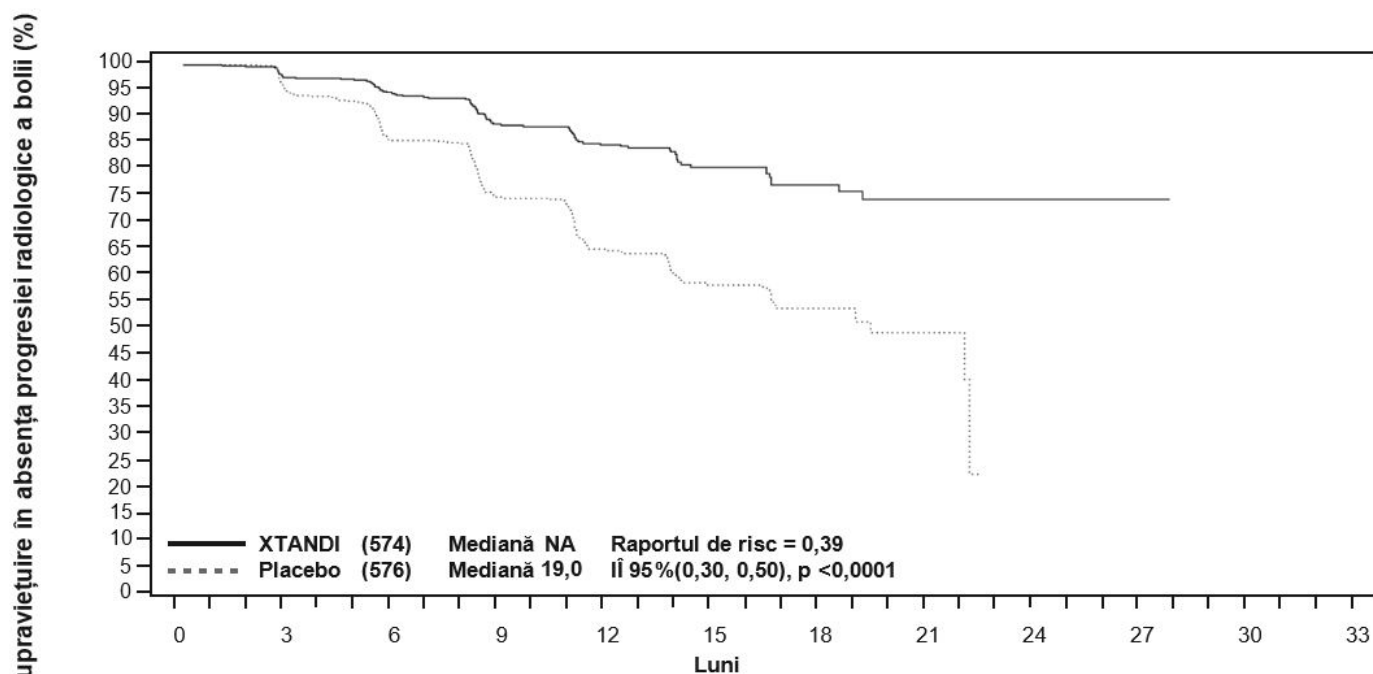
Tabelul nr. 1 - Rezumatul rezultatelor de eficacitate la pacienții tratați cu enzalutamidă sau placebo în studiul ARCHES (analiză de tip intenție-de-a-trata)

	Enzalutamidă plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Supraviețuirea în absența Progresiei Radiologice a bolii		
Număr de evenimente (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Valoarea p ²	p < 0.0001	

NA = Neatins

1. Calculat utilizând metoda Brookmeyer și Crowley
2. Stratificat în funcție de volumul bolii (scăzut față de crescut) și de utilizarea anterioară a docetaxel (da sau nu)

Figura 4 Curba Kaplan-Meier a SAPr în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-a-trata)



Pacienți cu risc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
XTANDI 574	516	493	370	256	144	62	23	4	1	0	0	0
Placebo 576	511	445	314	191	106	39	10	0	0	0	0	0

Criteriile finale secundare cele mai importante de evaluare a eficacității în studiu au fost timpul până la progresia PSA, timpul până la începerea unei terapii antineoplazice noi, rata PSA nedetectabil (scădere la $< 0,2 \mu\text{g/l}$) și rata de răspuns obiectiv (RECIST 1.1 bazată pe o evaluare independentă). Pentru toate aceste criterii finale secundare s-a înregistrat ameliorarea semnificativă statistic la pacienții cu enzalutamidă față de cei cu placebo.

Prima analiză intermediară prespecificată privind supraviețuirea globală a fost realizată la momentul analizei SAPr. La momentul primei analize intermediare, datele privind supraviețuirea globală nu erau complete și nu au demonstrat o diferență semnificativă statistic la pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă comparativ cu placebo [RR = 0,81 (ÎI 95%: 0,53, 1,25), $p = 0,3361$].

Studiul MDV3100-14 (PROSPER) (pacienți cu CPRC non-metastatic)

În studiul clinic MDV3100-14 (PROSPER) cu CPRC non-metastatic, pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă au demonstrat o rată semnificativ mai mare a răspunsului PSA (definită ca o reducere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 76,3% față de 2,4% (diferență = 73,9%, $p < 0,0001$).

Studiul PROSPER a inclus 1401 de pacienți cu CPRC non-metastatic asimptomatic, cu risc crescut, care au continuat terapia de deprivare de androgeni (ADT, definită ca analog LHRH sau orchiectomie bilaterală prealabilă). Pacienții trebuiau să prezinte un timp de dublare a PSA ≤ 10 luni, PSA $\geq 2 \text{ ng/ml}$ și boală non-metastatică confirmată prin evaluare centrală independentă oarbă (BICR).

Au fost admiși pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (clasa I sau II NYHA) și pacienții care au luat medicamente asociate cu scăderea pragului de convulsii. Au fost excluși pacienții cu antecedente de convulsii, o afecțiune care îi putea predispune la convulsii sau anumite tratamente anterioare pentru cancerul de prostată (ca, de exemplu, chimioterapie, ketoconazol, acetat de abirateron, aminoglutetimidă și/sau enzalutamidă).

Pacienții au fost randomizați 2:1 în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 933), fie de placebo (N = 468). Pacienții au fost stratificați pe baza timpului de dublare a antigenului specific prostatic (PSA) (PSADT) (< 6 luni sau ≥ 6 luni) și a utilizării de agenți care vizează osul (da sau nu).

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta medie la randomizare a fost de 74 de ani în brațul cu enzalutamidă și 73 de ani în brațul cu placebo. Majoritatea pacienților (aproximativ 71%) participanți la studiu au fost de rasă caucaziană; 16% au fost de rasă asiatică și 2% au fost afro-americieni. Optzeci și unu la sută (81%) din pacienți au prezentat scor 0 de performanță a statusului ECOG și 19% din pacienți au prezentat scor 1 de performanță a statusului ECOG.

Criteriul final principal a fost supraviețuirea fără metastază (MFS) definită ca perioada dintre randomizare și progresie demonstrată radiologic sau deces timp de 112 zile de la întreruperea tratamentului, fără evidențiere

radiologică de progresie, oricare dintre acestea ar fi avut loc mai întâi. Criteriile finale secundare cele mai importante evaluate în studiu au fost timpul până la progresia PSA, timpul până la prima administrare a unei terapii antineoplazice noi (TTA), supraviețuirea globală (OS). Criteriile secundare suplimentare au inclus timpul până la prima administrare a unei chimioterapii citotoxice și supraviețuirea fără chimioterapie.

Tabelul nr. 2 - Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea în cadrul studiului PROSPER (analiză tip intenție-de-a-trata)

	Enzalutamidă (N = 933)	Placebo (N = 468)
Criteriul final principal		
Supraviețuirea fără metastază		
Număr de evenimente (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediană, luni (ÎI 95%)¹	36,6 (33,1, NA)	14,7 (14,2, 15,0)
Raportul riscului (ÎI 95%)²	0,29 (0,24, 0,35)	
Valoarea p³	p < 0,0001	
Supraviețuirea globală⁴		
Număr de evenimente (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediană, luni (ÎI 95%)¹	67,0 (64,0, NA)	56,3 (54,4, 63,0)
Raportul riscului (ÎI 95%)²	0,734 (0,608, 0,885)	
Valoarea p³	p = 0,0011	
Timp până la progresia PSA		
Număr de evenimente (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediană, luni (ÎI 95%)¹	37,2 (33,1, NA)	3,9 (3,8, 4,0)
Raportul riscului (ÎI 95%)²	0,07 (0,05, 0,08)	
Valoarea p³	p < 0,0001	
Timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi		
Număr de evenimente (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediană, luni (ÎI 95%)¹	39,6 (37,7, NA)	17,7 (16,2, 19,7)
Raportul riscului (ÎI 95%)²	0,21 (0,17, 0,26)	
Valoarea p³	p < 0,0001	

NA = neatins.

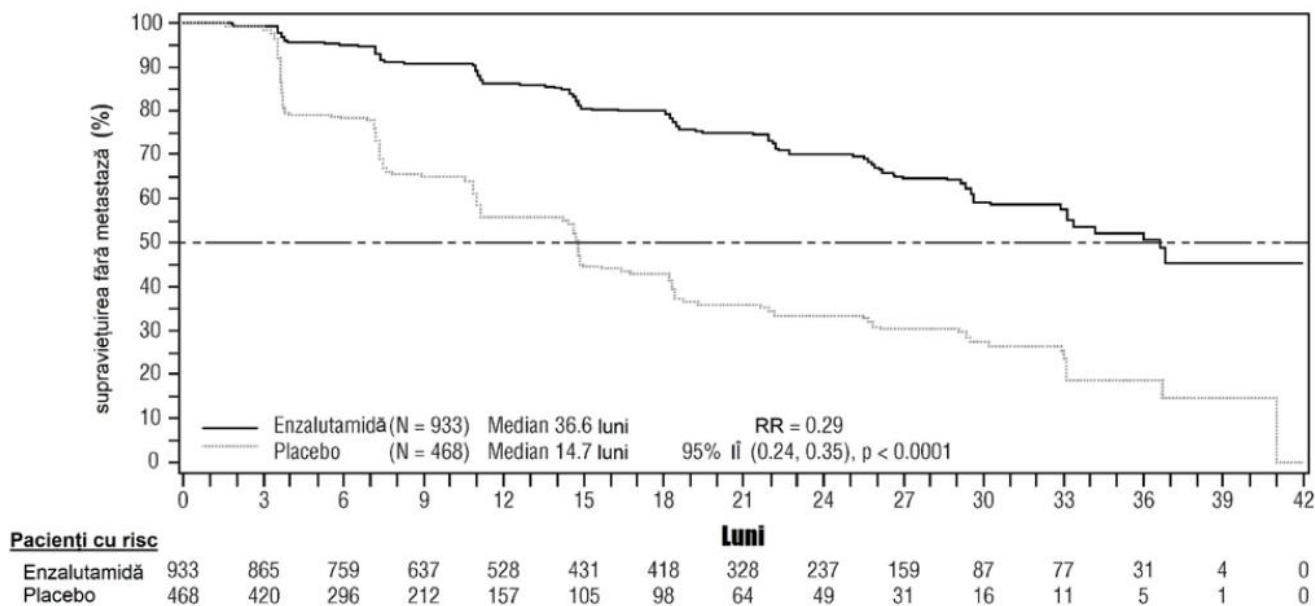
1. Bazat pe estimările Kaplan-Meier.

2. RR se bazează pe un model de regresie Cox (tratamentul fiind singurul covariant) stratificat prin timpul de dublare a PSA și utilizarea prealabilă sau concomitentă a unui agent care vizează oasele. RR este relativ la placebo, cu < 1 în favoarea enzalutamidei.

3. Valoarea p se bazează pe un test logaritmic stratificat prin timp de dublare a PSA (< 6 luni, ≥ 6 luni) și utilizarea prealabilă sau concomitentă a unui agent care vizează osul (da, nu).

4. Pe baza unei analize interimare pre-specificate cu data limită de colectare a datelor la 15 octombrie 2019.

Figura 5: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără metastaze în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-a-trata)

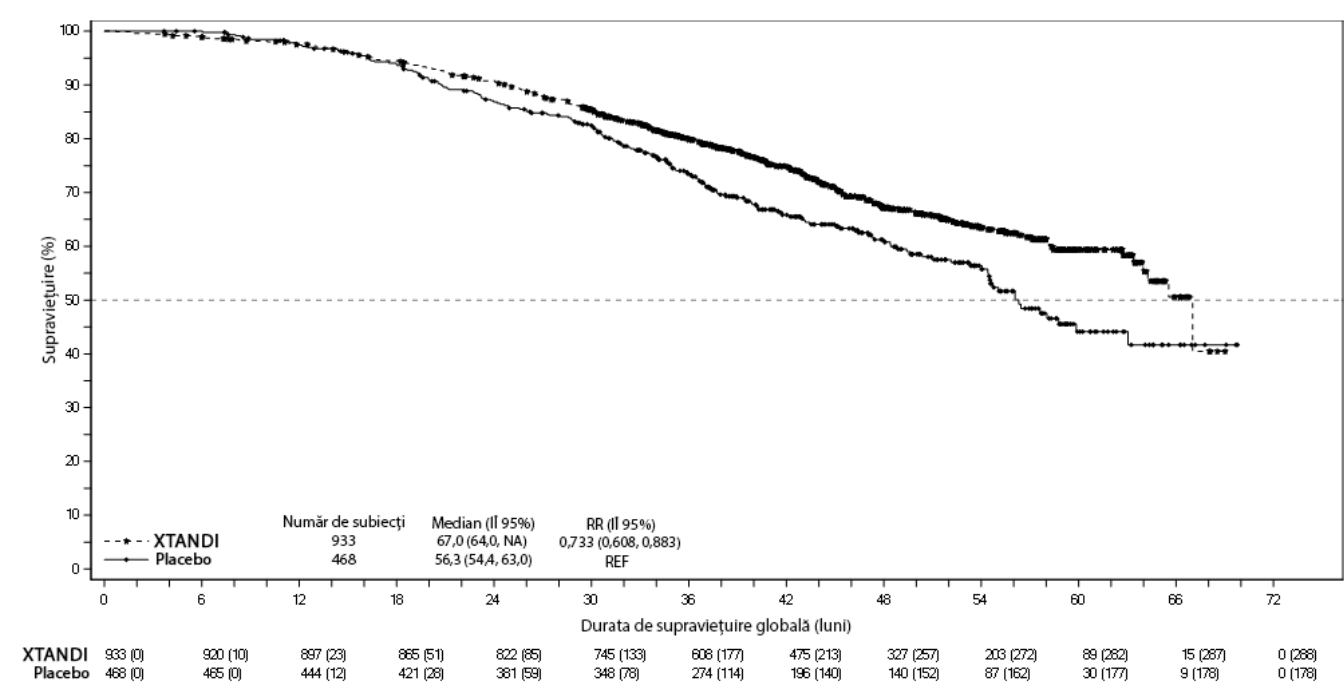


La analiza finală pentru supraviețuirea globală, efectuată când au fost observate 466 de decese, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii globale la pacienții randomizați în vederea administrării de enzalutamidă comparativ cu pacienții randomizați în vederea administrării de placebo, cu o scădere de 26,6% a riscului de deces [raportul riscului (RR) = 0,734, (ÎI 95%: 0,608; 0,885), p = 0,0011] (vezi figura 3). Perioada de urmărire mediană a fost de 48,6 și, respectiv, 47,2 luni pentru grupurile cu enzalutamidă și placebo. La treizeci și trei la sută (33%) dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă și la șaiszeci și cinci la sută (65%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a administrat cel puțin un tratament antineoplazic ulterior care poate prelungi supraviețuirea globală.

Enzalutamida a demonstrat o scădere semnificativă statistic cu 93% a riscului relativ de progresie a PSA comparativ cu placebo [RR = 0,07 (ÎI 95: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Timpul median până la progresia PSA a fost de 37,2 luni (95% ÎI: 33,1, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 3,9 luni (95% ÎI: 3,8, 4,0) pe brațul placebo.

Enzalutamida a demonstrat o întârziere semnificativă statistic în ceea ce privește timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi comparativ cu placebo [RR = 0,21 (95% ÎI: 0,17, 0,26), p < 0,0001]. Timpul median până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi a fost de 39,6 luni (95% ÎI: 37,7, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 17,7 luni (95% ÎI: 16,2, 19,7) pe brațul placebo

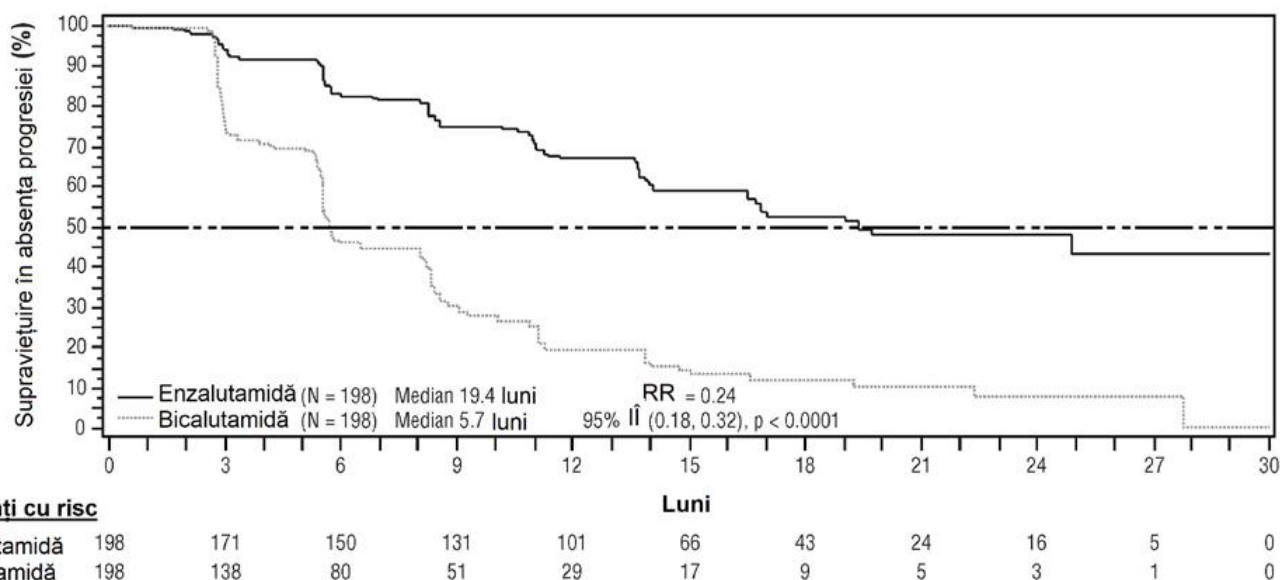
Figura 6: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-a-trata)



Studiul MDV3100-09 (STRIVE) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, cu CPRC non-metastatic/metastatic)

Studiul STRIVE a inclus 396 de pacienți cu CPRC non-metastatic sau metastatic care au prezentat progresie a bolii serologice sau demonstrată radiologic în ciuda terapiei de deprivare de androgen primar, care au fost randomizați în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 198), fie de bicalutamidă într-o doză de 50 mg o dată pe zi (N = 198). Criteriul final principal a fost supraviețuirea în absența progresiei (SAP), definită ca perioada dintre randomizare și la cea mai timpurie dovadă obiectivă de progresie demonstrată radiologic, de progresie a PSA sau deces în timpul studiului. Valoarea mediană a SAP a fost de 19,4 luni (95% ÎI: 16,5, nu a fost atinsă) în grupul cu enzalutamidă comparativ cu 5,7 luni (ÎI 95%: 5,6, 8,1) în grupul cu bicalutamidă [RR = 0,24 <0,0001]. Beneficiul concomitent al enzalutamidei față de bicalutamidă asupra SAP a fost observat la toate subgrupele de pacienți pre-specificate. Pentru subgrupul non-metastatic (N = 139), un număr de 19 dintre cei 70 de pacienți (27,1%) tratați cu enzalutamidă și 49 dintre cei 69 (71,0%) pacienți tratați cu bicalutamidă au prezentat evenimente SAP (68 evenimente în total). Rata de risc a fost de 0,24 (95% ÎI: 0,14, 0,42) iar timpul median până la un eveniment SAP nu a fost atins în grupul cu enzalutamidă, comparativ cu 8,6 luni în grupul cu bicalutamidă.

Figura 7: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii în studiul STRIVE (analiză tip intenție-de-a-trata)



Studiul 9785-CL-0222 (TERRAIN) (pacienți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie CPRC metastatic)

Studiul TERRAIN a inclus 375 de pacienți care nu au fost tratați anterior cu terapie cu chimioterapie și antiandrogeni cu CPRC metastatic, care au fost randomizați în vederea administrării fie de enzalutamidă la o doză de 160 mg o dată pe zi (N = 184), fie de bicalutamidă la o doză de 50 mg o dată pe zi (N = 191). Valoarea mediană a SAP a fost de 15,7 luni pentru pacienții tratați cu enzalutamidă comparativ cu 5,8 luni pentru pacienții tratați cu bicalutamidă [RR = 0,44 (95% ÎI: 0,34, 0,57), p <0,0001]. Supraviețuirea fără progresie a fost definită ca o dovadă radiologică obiectivă de progresie a bolii evidențiată prin evaluare centrală independentă, apariția unor evenimente osoase, inițierea unei terapii antineoplazice noi sau moartea de orice cauză, oricare ar fi avut loc mai întâi. La toate subgrupele pre-spezifcate de pacienți s-a observat un beneficiu consecvent în ceea ce privește SAP.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 15 februarie 2023, consideră că **beneficiul real** al medicamentului cu DCI Enzalutamidum și DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate, **este important** pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de

deprivare androgenică. DCI ENZALUTAMIDUM a mai fost evaluat de Comisia de Transparență pentru aceeași indicație în 21 iulie 2021, la acel moment, tot cu beneficiu important. În 2023 a fost solicitată reevaluarea ASMR (beneficiului adițional) pe baza de noi date de supraviețuire globală.

Tratamentul de primă linie al adenocarcinomului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală se bazează pe terapia de supresie androgenică în combinație fie cu apalutamidum fie cu abirateronum în combinație cu prednison sau docetaxelum, în cazul pacienților eligibili pentru chimioterapie. Aceste asocieri au demonstrat un câștig în ceea ce privește supraviețuirea globală comparativ cu monoterapia de deprivare androgenică.

Comisia de Transparență consideră că medicamentul XTANDI (enzalutamidă) administrat în asociere cu terapia de deprivare androgenică, este o opțiune de tratament de primă linie pentru cancerul de prostată sensibil la terapie hormonală.

În absența unor studii comparative, alegerea tratamentului (enzalutamidum/apalutamidum/docetaxelum/abirateronum în asociere cu prednison) se va face ținând cont de vârsta pacientului, comorbiditățile acestuia, alegerea acestuia și în funcție de profilul de toleranță al medicamentului.

Evaluarea tratamentului cu Xtandi a fost evaluată cu

- studiul ARCHES: studiu de fază III, de superioritate, randomizat, dublu-orb, internațional, controlat versus placebo, care a evaluat eficacitatea și siguranța enzalutamidei în asociere cu supresia androgenică terapie (ADT) versus placebo + ADT, la pacienții cu cancer de prostată metastatic sensibil la hormon
- studiul ENZAMET: studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis, care evaluează eficacitatea și siguranța asocierii enzalutamidă + terapia de deprivare androgenică (TDA) versus blocarea androgenică completă care combină antiandrogen nesteroidian (AINS) + TDA, la bărbați cu CPHSm și care începe primul tratament de linie cu TDA.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Ghidul de evaluare publicat la data de 7 iulie 2021 face următoarea recomandare: Enzalutamida plus terapia de deprivare androgenică **este recomandat**, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, pentru tratarea cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală.

Motivarea comisiei:

- Tratamentul actual pentru cancerul de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) este terapia de deprivare androgenică în monoterapie sau docetaxelum plus prednisolon/prednison. Enzalutamidum plus terapia de deprivare androgenică ar reprezenta o opțiune pentru pacienții cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH), în special pentru cei care nu pot primi docetaxelum. Se administrează oral, ceea ce este mai mulțumitor comparativ cu docetaxelum care este un tratament care se administrează intravenos.
- Rezultatele studiilor sugerează că, în comparație cu TDA în monoterapie, enzalutamidă plus TDA crește timpul până la progresia cancerului și durata de viață. De asemenea, o comparație indirectă sugerează că, în comparație cu docetaxel plus TDA, enzalutamid plus TDA mărește timpul până la progresia cancerului. Dar, nu este clar dacă există o diferență între cele 2 tratamente în ceea ce privește supraviețuirea. În evaluare, terapia de privare de androgeni a fost considerată comparatorul relevant.

➤

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Raportul de evaluare cu nr. 2400 din 14 ianuarie 2022 publicat de Scottish Medicines Consortium **recomandă folosirea Enzalutamida/Xtandi** în Scoția la pacienții adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de deprivare androgenică.

Enzalutamida a îmbunătățit supraviețuirea fără progresie radiografică în comparație cu placebo și a îmbunătățit supraviețuirea globală în comparație cu placebo și cu un antiandrogen nesteroidian mai vechi la adulții cu mCPSH care au primit TDA. Enzalutamida este un inhibitor al receptorului de androgeni care blochează mai multe etape în calea de semnalizare a receptorilor de androgeni pentru a scădea creșterea celulelor canceroase de prostată și poate induce moartea celulelor canceroase și regresia tumorii.

Enzalutamida a fost acceptată de SMC pentru tratamentul bărbaților adulți cu CRPC metastatic care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de deprivare androgenică la care chimioterapia nu este încă indicată clinic (SMC 1066/15), pentru bărbați adulți cu CRPC metastatic a căror boală a progresat în timpul sau după terapia cu docetaxel (SMC 911/13) și pentru pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare (SMC2195).

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluzia raportului de evaluare A21-132 (cu referire la A21-771) din 29 octombrie 2021 este:

Pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) cu risc crescut **există indicii de beneficii adiționale necuantificabile** față de terapia de comparație adecvată. În acest caz a fost considerată de către IQWiG

- terapia de deprivare androgenică convențională în combinație cu docetaxelum cu sau fără prednison/prednisolon DOAR pentru pacienții cu metastaze la distanță (stadiul M1) cu stare generală bună: ECOG/WHO PS 0 - 1 sau indicele Karnofsky $\geq 70\%$)
- terapia de deprivare androgenică convențională în combinație cu abirateronum și prednison/prednisolon doar pentru pacienții cu mCPSH cu risc înalt recent diagnosticați)

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 19 noiembrie 2021 referitoare la terapia cu DCI Enzalutamidum pentru indicația prevăzută la punctul 1.9 prevede că un **beneficiu suplimentar nu este dovedit** comparativ cu terapia de comparație adecvată. S-au considerat terapie de comparație:

- terapia de deprivare androgenică convențională în combinație cu docetaxelum cu/fără prednison/prednisolon (doar pentru pacienții cu metastaze la distanță (stadiul M1) cu stare generală bună: ECOG/OMS 0 - 1 sau indicele Karnofsky $\geq 70\%$)
- terapia de deprivare androgenică convențională în combinație cu abirateronum și prednison/prednisolon doar pentru pacienții cu mCPSH cu risc înalt recent diagnosticați)
- terapia de deprivare androgenică convențională în combinație cu apalutamidum (doar pentru pacienții cu stare generală bună (ECOG/OMS 0 - 1 sau indicele Karnofsky $\geq 70\%$)).

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

Astellas Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în 10 state: 9 state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Bulgaria, Croația, Franța, Germania, Slovenia, Spania, Suedia, Țările de Jos.

4. COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor, solicitantul a ales drept **comparator medicamentul cu DCI APALUTAMIDUM** și DC Erleada 60 mg comprimate filmate.

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.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 asigurații, 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;**

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, 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 populațional 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."

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat la data de 21.12.2023, DCI Apalutamidum este încadrat la poziția cu nr. 154 din programul P3: Programul național de oncologie care aparține secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, parte a sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”. Medicamentul este adnotat cu „**1” aferent terapilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.



Medicamentul cu DCI Apalutamidum și DC Erleada 60 mg comprimate filmate a fost evaluat de către DETM pentru indicația *tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)*. În urma evaluării s-a emis decizia nr. 203/14.02.2022, de includere în Lista și s-a recomandat elaborarea protocolului terapeutic pentru indicația evaluată.

Protocolul terapeutic prevăzut în ordinul 564/499/2021 cu ultima actualizare în 29.12.2023 este:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

I. Indicația terapeutică:

1. *Tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică*

2. *Tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)*

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

Indicația 1:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerele) confirmată imagistic - cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatică**, conform definițiilor de mai jos:

• **cancerul de prostată rezistent la castrare, non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru) asociat cu **progresia biochimică**, adică **3 creșteri consecutive ale PSA** la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând **două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng/ml***.

• **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN) prin **timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

*) Criteriul "**o valoare PSA > 2 ng/ml**", din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

Indicația 2:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)
- minim 1 an de la terminarea tratamentului local cu viză curativă (prostatectomie radicală, radioterapie) sau al ADT adjuvante, după caz.

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți



- pacienți care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.

- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);

- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);

- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologică (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)*);

- hipertensiune arterială necontrolată*);

- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*);

*) medicul curant va aprecia dacă prezenta acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).

Doar pentru indicația 1:

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

Doar pentru indicația 2:

- ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;

- metastaze ganglionare și/sau viscerale în absența metastazelor osoase.

III. Tratament:

Posologie

Forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare - cutie cu 120 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.

- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.

- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.

- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă

- Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Xtandi, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfulilor.

Categoriile speciale de pacienți

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți

- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.

- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale - riscul pentru apariția convulsiilor

• Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienții care au prezentat convulsii.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*):

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- 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);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanți pentru convulsii)

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):

- hemoleucograma și analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică periodică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; IRM).

*) medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).

• PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.

- decizia medicului sau a pacientului.

- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați".

Tabelul nr. 3 - Costurile terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	% diferență
ENZALUTAMIDUM	Xtandi - 40 mg comprimate filmate	Suport de carton care conține un blister de PVC/PCTFE/Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr. film. (4 compartimente x 28)	13232,20	118,14	-
APALUTAMIDUM	Erleada 60 mg comprimate filmate	Cutie cu blister PVC/PCTFE/Al în ambalaj tip portofel x 120 compr. film.	13058,96	108,82	+8,56

Calculul costului terapiei cu DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate

Conform RCP: Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg) administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

Cost tratament 1 an: 4 x PAM/UT (4 x 118,14) x 365 = 172484,4 lei.

Calculul costului terapiei cu Erleada 60 mg comprimate filmate

Conform RCP: Doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

Cost tratament 1 an: 4 x PAM/UT (4 x 108,82) x 365 = 158877,2 lei.

DETM consideră că medicamentul cu DCI APALUTAMIDUM (DC Erleada 60 mg comprimate filmate) respectă prevederile legislative privind comparatorul. Ca urmare, costul terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Din calculul costului terapiei se observă că DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
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, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: <i>(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	45*
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	0
TOTAL	65

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Enzalutamidum și DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **include condiționată** 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, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.**



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Enzalutamidum și DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate** pentru indicația terapeutică:

„Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de deprivare androgenică”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Xtandi (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230306158705/anx_158705_ro.pdf)
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6677/de-enzalutamide-xtandi-smc2400-1.pdf>)
3. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19652_XTANDI_PIC_REEV_AvisDef_CT19652.pdf)
4. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf)
5. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/resources/enzalutamide-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82611130213573>)
6. ESMO Guidelines 2020 ([Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up&daqqr; \(annalsofoncology.org\)](https://annals.onco.org/Prostate-cancer-ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-for-diagnosis-treatment-and-follow-up&daqqr))
7. RCP Erleada (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160887/anx_160887_ro.pdf)
8. ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 ([Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 \(annalsofoncology.org\)](https://annals.onco.org/Prostate-cancer-ESMO-Consensus-Conference-Guidelines-2012))
9. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora actualizat în 29.12.2023
10. Ordin Nr. 2408/2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative actualizat în 04.03.2024
11. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Publicată în M.Of. 21.12.2023

Raport finalizat la data de 13.03.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu