



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENZALUTAMIDUM

***INDICAȚIE: tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent
la castrare (CPRC) cu risc crescut***

Data depunerii dosarului

15.11.2023

Numărul dosarului

35818

Actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui nou segment populațional



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Enzalutamidum
- 1.2. DC: Xtandi 40 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L02BB04
- 1.4. Data primei autorizări: 21 iunie 2013
- 1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V, Olanda
- 1.6. Tip DCI: cunoscut
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	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)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat la data de 04.03.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	13232,20 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	118,14 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xtandi:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Xtandi este indicat pentru: tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut.	Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg sau două comprimate filmate de 80 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

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 fimate nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate ci trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

Alte informații din RCP

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).

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

SC Astellas Pharma SRL, reprezentantul legal desemnat al DAPP Astellas Pharma Europe B.V. în România, a solicitat evaluarea documentației depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1 „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru **adăugarea în cadrul indicației rambursate necondiționat** a DCI ENZALUTAMIDUM, corespunzătoare tratamentului cancerului de prostată rezistent la castrare a pacienților adulți cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, a unui nou segment populațional reprezentat de *pacienții adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut*.

Statusul actual al medicamentului rambursat cu DCI Enzalutamidum

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu ultima completare din data de 01.01.2024, fiind listat în P3: Programul național de oncologie din cadrul SECȚIUNII C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc” aferentă SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”.

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum are adnotat simbolul „**” corespunzător terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, fiind listat atât la poziția 106, la care este alocat simbolul aferent contractelor cost-volum, cât și la poziția 175.

Protocolul terapeutic elaborat de comisia de specialitate a Ministerului Sănătății este listat în O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 15.03.2024. Acesta este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

2. tratamentul neoplasmului 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.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), 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 (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);

- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală

- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:

a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).

b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

2. Criterii de excludere:

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză

- 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 enzalutamidă înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;

- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

III. Tratament (doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc)

Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.

- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă

- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

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

Modificare doză datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 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

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfulilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârșnici

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).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut 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.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; 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:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- 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), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA;

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

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 nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;
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, etc.

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

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”.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în *Tabelul nr. 1* din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau

neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Eficacitate și siguranță clinică - 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 ≥ 2 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 predispuce 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 metastaze (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 1 - 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 (Î 95%) ¹	36,6 (33,1, NA)	14,7 (14,2, 15,0)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,29 (0,24, 0,35)	
Valoarea p ³	p < 0,0001	
Criteriile finale principale de eficacitate		
Supraviețuirea globală⁴		
Număr de evenimente (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	67,0 (64,0, NA)	56,3 (54,4, 63,0)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,734 (0,608, 0,885)	
Valoarea p ³	p = 0,0011	
Timp până la progresia PSA		
Număr de evenimente (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	37,2 (33,1, NA)	3,9 (3,8, 4,0)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,07 (0,05, 0,08)	
Valoarea p ³	p < 0,0001	
Timpul până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi		
Număr de evenimente (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediană, luni (Î 95%) ¹	39,6 (37,7, NA)	17,7 (16,2, 19,7)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,21 (0,17, 0,26)	
Valoarea p ³	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-specifiede cu data limită de colectare a datelor la 15 octombrie 2019.

Enzalutamida a demonstrat o scădere semnificativă statistic cu 71% a riscului relativ de progresie demonstrată radiologic sau de deces comparativ cu placebo [RR = 0,29 (Î 95%: 0,24, 0,35), p < 0,0001]. Mediana MFS a fost de 36,6 luni (Î 95%: 33,1, NR) pe brațul cu enzalutamidă față de 14,7 luni (Î 95%: 14,2, 15,0) pe brațul placebo. De asemenea, s-au observat rezultate MFS consecvente la toate subgrupurile de pacienți pre-specifiede, inclusiv PSADT (< 6 luni sau ≥ 6 luni), regiune demografică (America de Nord, Europa, restul lumii), vârstă (< 75 sau ≥ 75), utilizarea prealabilă a unui agent care vizează oasele (da sau nu) (vezi Figura 1).

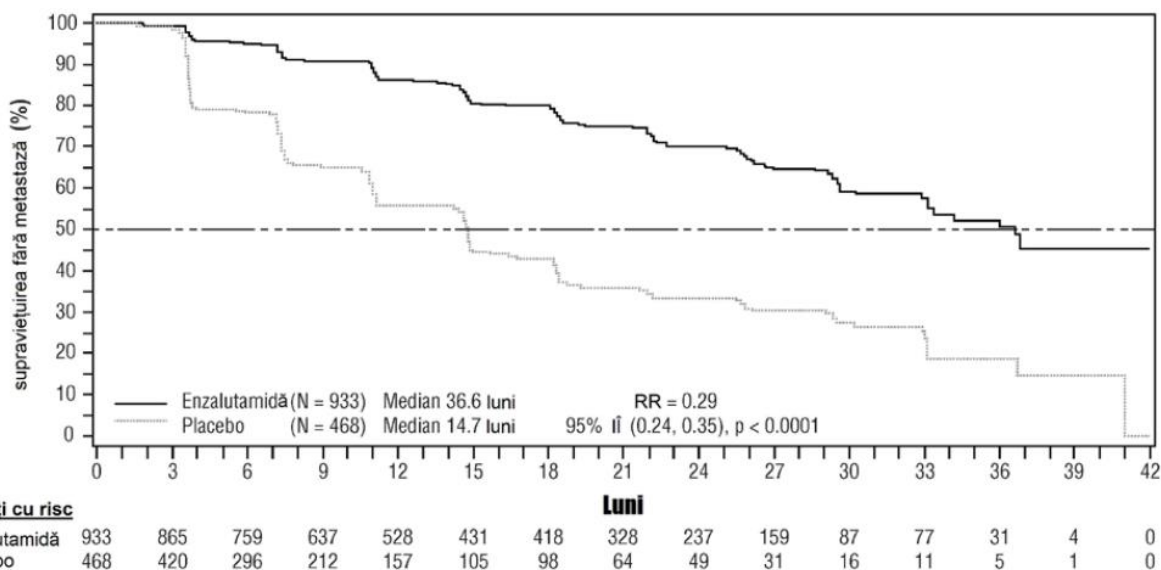


Figura 1: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără metastaze în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-a-trata)

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]. 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.

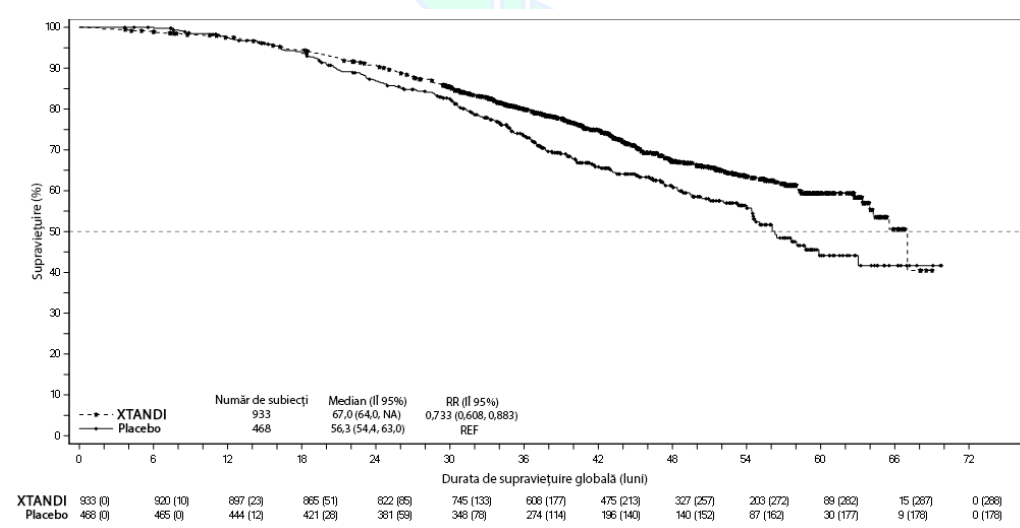
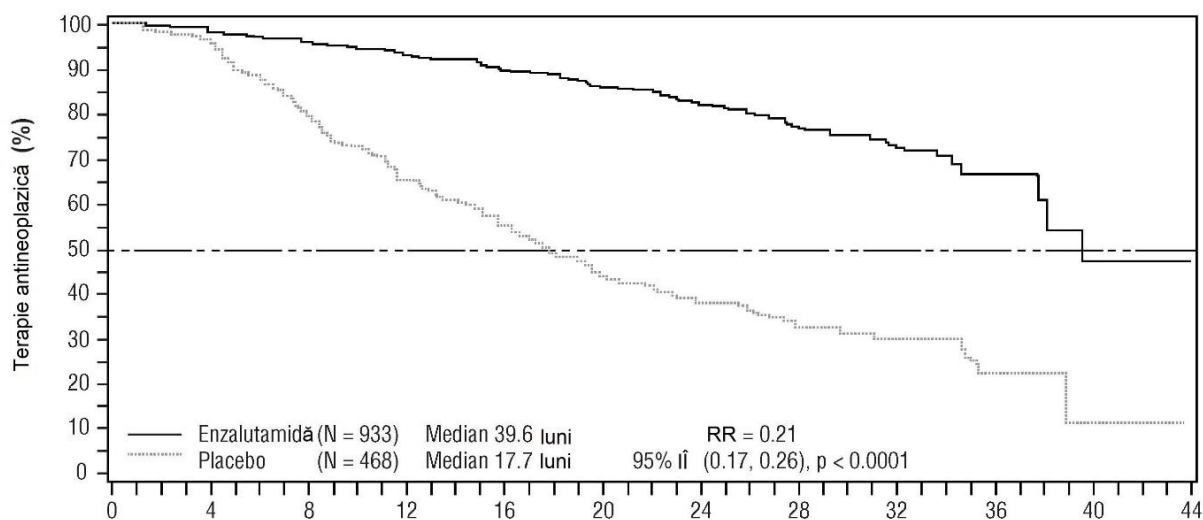


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul PROSPER (analiză tip intenție-de-a-trata)

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.

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 (ÎI 95%: 0,17, 0,26), $p < 0,0001$]. Timpul median până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi a fost de 39,6 luni (ÎI 95%: 37,7, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 17,7 luni (ÎI 95%: 16,2, 19,7) pe brațul placebo (vezi Figura 3).



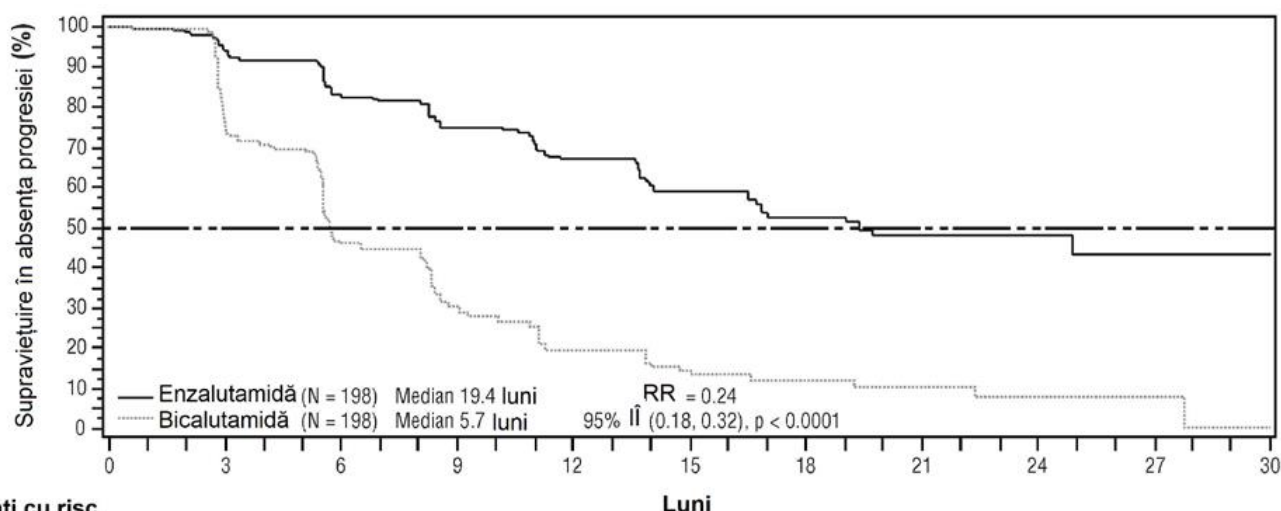
Pacienți cu risc	Luni											
Enzalutamidă	933	829	729	625	526	418	313	213	121	49	7	0
Placebo	468	406	299	221	166	107	72	46	21	9	1	0

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier ale timpului până la prima utilizare a unei terapii antineoplazice noi 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-sificate. 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.



Pacienți cu risc

		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Enzalutamidă	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0	0
Bicalutamidă	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0	0

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire fără progresia bolii în studiul STRIVE (analiză tip intenție-de-a-trata)

2.2. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, S.C. Astellas Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC XTANDI 40 mg comprimate filmate, având indicația terapeutică: „Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 15 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Polonia, Slovenia, Spania și Suedia.

Având în vedere:

- demonstrația superiorității XTANDI față de placebo, ambele fiind în asociere cu terapie de deprivare de androgeni (ADT), în ceea ce privește durata de supraviețuire fără metastaze (criteriul principal de evaluare) cu o cantitate suplimentară de efect semnificativ, corespunzătoare unei creșteri absolute de aproape 22 de luni,
- superioritatea demonstrată în termeni de timp până la progresia PSA și durata mediană până la utilizarea unor noi tratamente antineoplazice (criterii de evaluare secundare ierarhizate),
- absența demonstrației unei creșteri în supraviețuirea globală, criteriu de evaluare secundar ierarhizat, având în vedere numărul limitat de evenimente în acest stadiu al bolii (HR = 0,83 (IC 95% [0,65; 1,06])),
- profilul de toleranță al XTANDI în asociere cu ADT comparativ cu asocierea placebo și ADT cu 31,4% și respectiv 23,4% de evenimente nedorite de grad ≥ 3 ,
- în cazul pacienților cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare cu un risc ridicat, în ciuda tratamentelor precum prostatectomia totală sau radioterapia asociată cu terapie hormonală prelungită, timpul median până la apariția metastazelor este de 14 până la 22 de luni; Astfel, există o necesitate medicală nesatisfăcută pentru alternative terapeutice care să întârzie apariția metastazelor și care să îmbunătățească atât prognosticul cât și calitatea vieții acestor pacienți,

considerăm că XTANDI, aduce o **îmbunătățire** în schema de tratament a bărbaților adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare non-metastatic, cu un risc ridicat de a dezvolta boală metastatică.

3. 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 „*Xtandi este indicat în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut*”, **întreține criteriile de adăugare 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.**



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ENZALUTAMIDUM** și **DC XTANDI 40 mg comprimate filmate**, cu includerea a unui nou segment populațional reprezentat de pacienții adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare, cu risc crescut, conform indicației terapeutice autorizată prin procedură centralizată: „*Xtandi este indicat în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut*”.

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Xtandi ([Xtandi, INN-enzalutamide \(europa.eu\)](http://Xtandi.INN-enzalutamide.europa.eu))

Raport finalizat în 28.03.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU