MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABIRATERONUM

INDICAȚIE: ***în asociere cu prednison sau prednisolon 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, androgen deprivation therapy)***

Data depunerii dosarului	**03.12.2020**
Numărul dosarului:	**19270**

PUNCTAJ: 80/90 puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Abirateronum

1.2. DC: Zytiga 500 mg comprimate

1.3. Cod ATC: L02BX03

1.4. Data eliberării APP: 05.09.2020

1.5.1. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV Belgia

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Johnson &Johnson România SRL

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate
Concentraţie	500 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru	Cutie cu blist. PVDC/PE/PVC x 60 compr. Film (5 ambalaje de tip portofel a cate 12 comprimate)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	14.273,93 lei
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**237,89 lei**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Zytiga 500 mg comprimate

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
ZYTIGA 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, androgen deprivation therapy).	Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică şi nu trebuie administrată cu alimente. Pentru mHSPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 5 mg de prednison sau prednisolon.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Conform raportului de evaluare a medicamentului Zytiga 500 mg comprimate filmate publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, Comisia pentru Transparență a estimat un **beneficiul terapeutic important** pentru pacienții adulți cu neoplasm de prostată metastazat, diagnosticat recent, sensibil la terapie hormonală și care asociază risc crescut. Avizul pozitiv rambursării în regim de 100% ca terapie de primă linie a fost acordat în data de 16 mai 2018.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Pe site-ul instituţiei care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord şi Ţara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului Zytiga cu indicația amintită la punctul 1.9.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Datat 6 decembrie 2019 și publicat la data de 13 ianuarie 2020 pe site-ul instituției scoțiene de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale, raportul de evaluare a medicamentului Zytiga 500 mg comprimate filmate, având nr. SMC2215, prezintă **avizul favorabil rambursării, fără restricții față de RCP**.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Instituţia care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial rapoartele de evaluare a medicamentului abiraterona cu indicația menționată la punctul 1.9. Datat 13 martie 2018 și având nr. A17-64 primul raport atestă existența unui **indiciu de beneficiu terapeutic considerabil** alocat terapiei cu abiraterona, comparativ cu terapia comparator. Comparatorii adevați au fost validați de către experții Comitetului Federal Comun, aceștia fiind reprezentați de: terapia convențională de deprivare androgenică, respectiv asocierea dintre terapia convențională de deprivare androgenică și un antiandrogen nesteroidian (flutamidă sau bicalutamidă).

În raport se amintește că instituția cu rol decisiv în rambursarea abirateronei ca tratament pentru categoria de pacienți acoperită de indicația precizată la punctul 1.9 este Comitetul Federal German.

Cel de-al doilea raport de evaluare, având nr. A18-26 prezintă o nouă analiză depusă de către compania solicitantă a rezultatelor provenite din studiul LATITUDE, studiu analizat de către experții germani și descris în raportul precedent. Concluzia evaluatorilor germani a rămas neschimbată.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal German a publicat pe site-ul oficial rezoluția privind rambursarea medicamentului abirateronă cu indicația amintită la punctul 1.9. Datat 7 iunie 2018, documentul publicat atestă că medicamentul abirateronă, prezintă un **indiciu de beneficiu suplimentar considerabil** față de terapia de deprivare androgenică, administrată sau nu în asociere cu un antiandrogen nesteroidian sau în asociere cu docetaxel și prednison/prednisolon.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul abirateronă este rambursat în **15** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Cipru, Franța, Germania, Grecia, Letonia, Luxemburg, Olanda, Suedia, Spania și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Având în vederile prevederile H.G. nr. 720/2008 actualizat și pe cele din O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, considerăm că medicamentul cu DCI Abirateronum reprezintă singura alternativă terapeutică la terapia antiandrogenică care se adresează grupului populațional acoperit de indicația de la punctul 1.9.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 luni/pacientii pediatrici cu varsta cuprinsa intre 0 si 12 luni:

Conform informațiilor prezentate în raportul european de evaluare a medicamentului Zytiga (EMA/816845/2017) datat 12 octombrie 2017, elaborat de către Agenția Europeană a Medicamentului, mediana

supraviețuirii pacienților diagnosticați recent cu neoplasm de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală este variabilă, fiind cuprinsă între 13 luni și 75 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform ghidului European Society for Medical Oncology (ESMO) intitulat ,,Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,, elaborat de către C. Parker et all., publicat în anul 2020, asocierea dintre abirateronă și terapia anitiandrogenică a demonstrat creșterea supraviețuirii globale a pacienților, comparativ cu administrarea terapiei antiandrogenice, în 2 studii clinice de fază III, LATITUDE and STAMPEDE. În ambele studii, pacienții înrolați au fost randomizați pe unul din cele 2 brațe de tratament, administrarea medicamentelor fiind efectuată până la înregistrarea progresiei bolii. La studiul LATITUDE au participat 1199 de pacienți cu cancer de prostată metastatic cu risc crescut, definit ca prezența a cel puțin două dintre următoarele: scorul Gleason ≥ 8, respectiv 3 sau mai multe metastaze osoase sau viscerale prezente. Asocierea abirateronei (administrată în doză de 1000 mg/zi + prednison 5mg/zi) la ADT a dus la o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii globale (HR 0,62; IC 95% 0,51-0,76). Rezultatele actualizate obținute după încrucișare și supravegherea suplimentară de 2 ani au confirmat acest lucru (HR 0,66; IC 95% 0,56-0 .78). Un beneficiu similar în ceea ce privește supraviețuirea a fost observat în studiul STAMPEDE pentru subgrupul M1 (HR 0,63; IC 95% 0,52-0,76). În studiul LATITUDE au fost înrolați doar pacienți diagnosticați recent cu neoplasm metastatic de prostată, în timp ce numărul acestora a fost de 5% în studiul STAMPEDE. Prin urmare, beneficiul asocierii de abirateronă la ADT în ultimul grup de pacienți este incert.

În raportele francez, scoțian și german este detaliat studiul clinic LATITUDE.

Conform raportului francez, obiectivul studiului **LATITUDE** a fost demonstrarea superiorității asocierii dintre acetat de abirateron + prednison în doză mică și terapia antiandrogenică versus terapia antiandrogenică, la pacienții adulți cu neoplasm de prostată metastatic nou diagnosticat (<3 luni), sensibil la hormoni și care prezintă factori de prognostic slab.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- bărbați ≥ 18 ani;

- cancer de prostată metastatic nou diagnosticat (diagnosticarea < 3 luni înainte de randomizare): adenocarcinom de prostată confirmat histologic sau citologic fără diferențiere neuroendocrină sau histologie cu celule mici;

- prezența metastazelor la distanță documentate prin scintigrafie osoasă sau leziuni metastatice detectabile prin tomografie computerizată sau RMN;

- prezența a cel puțin 2 din următorii 3 factori de prognostic cu risc ridicat:

• scorul Gleason ≥ 8

• prezența a ≥ 3 leziuni osoase detectabile prin scintigrafie osoasă

• prezența metastazelor viscerale măsurabile prin tomografie computerizată sau RMN (în conformitate cu criteriile RECIST 1.1);

- scorul de performanță (ECOG) de grad 0, 1 sau 2.

Principalele criterii de neincludere în studiu au fost:

- prezența disfuncției cardiace, suprarenale sau hepatice, cancer altul decât cancerul de prostată sau cancerul de piele non-melanom diagnosticat în ultimi 5 ani sau o anomalie confirmată de laborator;

- prezența unei contraindicații la utilizarea prednisonului sau a necesității de utilizare de prednison ≥ 5 mg /zi;

- carcinom cu celule mici al prostatei;

- prezența metastazelor cerebrale;

- tratamente farmacologice anterioare, radioterapie sau intervenții chirurgicale preventive cancer de prostată metastatic, cu excepția ADT ≤ 3 luni sau a unei ședințe de radioterapie sau tratament chirurgical.

Pacienții au fost randomizați (1: 1) pentru a primi:

- ♦ 1000 mg de acetat de abiraterona pe zi în asociere cu prednison (5 mg per zi) și terapia de supresie a androgenilor (agonist LH-RH + antiandrogen) pentru pacienții care nu au fost supuși castrării chirurgicale (grupul AA-P);
- ♦ placebo aferent acetatului de abiraterona și placebo pentru prednison, asociat cu tratamentul de supresie androgenică (agonist LH-RH) la pacienții fără castrare chirurgicală (grupul placebo).

Alegerea agonistului LH-RH a fost făcută de către investigator respectând dozele recomandate în autorizația lor de introducere pe piață. Castrarea chirurgicală a fost, de asemenea, posibilă.

Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, retragerea consimțământului, toxicitate inacceptabilă sau deces.

Criteriile de evaluare principale au fost:

- supraviețuirea fără progresie radiologică, evaluată de către investigatori și definită ca fiind perioada dintre randomizare și progresia radiologică a bolii, sau decesul pacientului, oricare ar fi survenit inițial. Progresia

radiologică a fost definită ca reprezentând progresia bolii constatată pe scintigrafie osoasă, conform criteriilor PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2) modificate, sau ca fiind progresia bolii la nivelul țesuturilor moi, conform criteriilor RECIST version 1.1 (RMN sau TC).

- supraviețuirea globală, definită ca fiind perioada dintre randomizare și decesul pacientului, indiferent de cauză.

Criteriile de evaluare secundare au fost:

- ✓ timpul până la inițierea chimioterapiei definit ca timpul dintre randomizare și inițierea chimioterapiei pentru tratamentul cancerului de prostată;
- ✓ timpul până la inițierea unui tratament ulterior pentru cancerul de prostată, definit ca timpul dintre randomizare și inițierea unui tratament ulterior pentru tratamentul cancerului de prostată;
- ✓ timpul până la progresia durerii definit ca timpul dintre randomizare și prima observare a progresiei simptomatice a durerii ≥ 30% comparativ cu valoarea inițială în funcție de scorul de durere BPI-SF (Brief Pain Inventory) și observat la 2 evaluări consecutive ≥ 4 săptămâni distanță;
- ✓ timpul până la prima apariție a unui eveniment osos definit ca timpul dintre randomizare și prima identificare a unui eveniment osos, cum ar fi fractura, compresia măduvei spinării, radiația osoasă paliativă sau chirurgia osoasă;
- ✓ timpul până la progresia PSA definit ca timpul dintre randomizare și progresia PSA conform criteriilor PCWG2.

Criteriul de evaluare exploratoriu a fost reprezentat de:

- calitatea vieții măsurată de pacient cu un chestionar specific referitor la boală (FACT-P), un chestionar de durere (BPI-SF) și un chestionar general (EQ-5D-5L).

Criteriile de stratificare a randomizării au fost:

- prezența metastazelor viscerale (da sau nu)
- scorul de performanță ECOG (score 0 sau 1 vs. 2).

Referitor la analiza statistică prevăzută în protocol pentru criteriul de evaluare supraviețuire globală, în raportul francez sunt menționate următoarele aspecte:

- în protocol au fost prevăzute efectuarea a 2 analize intermediare și o analiză finală:

- prima analiză intermediară a supraviețuirii globale a fost planificată la momentul efectuării analizei principale a supraviețuirii fără progresie radiologică și după raportarea a aproximativ 50% decese (426 evenimente);

- a doua analiză intermediară a supraviețuirii globale a fost programată după înregistrarea a aproximativ 65% decese (554 evenimente);

- analiza finală a supraviețuirii globale a fost programată după înregistrarea unui nr. de aproximtiv 852 de decese.

Faza de includere a pacienților în studiu: între 12 februarie 2013 și 11 decembrie 2014.

Monitorizarea fiecărui pacient a fost programată la fiecare 4 luni timp de până la 5 ani (60 de luni).

Faza de extensie a fost deschisă (≤ 3 ani).

Data extragerii datelor culese din bază pentru efectuarea analizei primare: 31 octombrie 2016.

Au participat la studiu 236 de centre din Europa (62,3%), inclusiv 14 pacienți (1,2%), incluși în Franța, Asia, Australia, Noua Zeelandă, Africa de Sud, Canada și America Latină.

Caracteristicile pacienților înrolați în studiu sunt redate în tabelul următor :

Tabel nr. 1: Studiul LATITUDE – caracteristicile pacienților la includerea în studiu

Parametrii evaluați	Grupul AA-P N = 597	Grupul placebo N = 602
Vârsta (ani)		
Media	67,3 (8,48)	66,8 (8,72)
Mediana [min – max]	68,0 [38 – 89]	67,0 [33 – 92]
Origine etnică, n (%)		
Caucaziană	409 (68,5)	423 (70,3)
Africană sau afro-americană	15 (2,5)	10 (1,7)
Asiatică	125 (20,9)	121 (20,1)
Regiune geografică, n (%)		
Europa de Est	214 (35,8)	217 (36,0)
Europa de Vest	155 (26,0)	162 (26,9)
Asia	124 (20,8)	121 (20,1)
Restul lumii	104 (17,4)	102 (16,9)
Perioada între diagnostic și prima doză de tratament (luni)		
Media	1,8 (0,73)	1,9 (0,75)
Mediana [min – max]	1,8 [0 – 3]	2,0 [0 – 4]
Scorul Gleason, n (%)		
< 7	4 (0,7)	1 (0,2)
7	9 (1,5)	15 (2,5)
8	267 (44,7)	281 (46,7)
9	280 (46,9)	264 (43,9)
10	37 (6,2)	41 (6,8)
Extensia bolii, n (%)	**N = 596**	**N = 600**
Os	580 (97,3)	585 (97,5)
Ganglioni limfatici	283 (47,5)	287 (47,8)
Masă tumorală la nivelul prostatei	151 (25,3)	154 (25,7)
Plaman	73 (12,2)	72 (12,0)
Ficat	32 (5,4)	30 (5,0)
Viscere	18 (3,0)	13 (2,2)
Tesut moale	9 (1,5)	15 (2,5)
Altele	2 (0,3)	0
Numărul de leziuni osoase în perioada de selecție, n (%)		
0	6 (1,0)	7 (1,2)

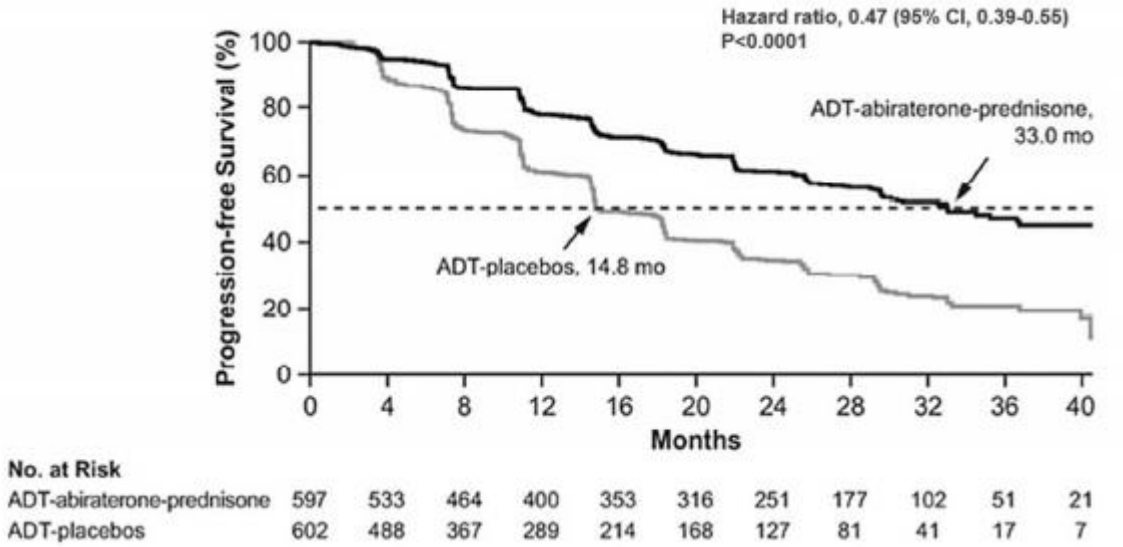
1 – 2	5 (0,8)	10 (1,7)
3 – 10	202 (33,8)	208 (34,6)
11 – 20	109 (18,3)	97 (16,1)
≥ 20	275 (46,1)	280 (46,5)
Pacienți cu risc înalt (IWRS), n (%)	**N = 597 (100,0)**	**N = 601 (99,8)**
Scorul Gleason ≥ 8 + ≥ 3 leziuni osoase	573 (96,0)	569 (94,7)
Scorul Gleason ≥ 8 + leziuni viscerale măsurabile	82 (13,7)	87 (14,5)
≥ 3 leziuni osoase + leziuni viscerale măsurabile	84 (14,1)	85 (14,1)
Scorul Gleason ≥ 8 + ≥ 3 leziuni osoase + leziuni viscerale măsurabile	71 (11,9)	70 (11,6)
Score de performance ECOG, n (%)		
0	326 (54,6)	331 (55,0)
1	245 (41,0)	255 (42,4)
2	26 (4,4)	16 (2,7)
PSA (ng/mL)	**N = 595**	**N = 600**
Media	263,24 (791,440)	201,67 (647,807)
Mediana [min – max]	25,43 [0,0 – 8 775,9]	23,05 [0,1 – 8 889,6]
Numărul de pacienți care au primit un tratament anterior, n (%)	**N = 560 (93,8)**	**N = 560 (93,0)**
Chirurgie	22 (3,7)	23 (3,8)
Radioterapie	19 (3,2)	26 (4,3)
Tratament hormonal	559 (93,6)	558 (92,7)
Analogi LH-RH	449 (75,2)	450 (74,8)
Orhidectomie	73 (12,2)	71 (11,8)
Anti-androgeni	373 (62,5)	371 (61,6)
Alte tratamente	7 (1,2)	10 (1,7)
Perioada între administrarea inițială a unui analog LH-RH și administrarea primei doze de tratament	**N = 445**	**N = 449**
Media	1,20 (0,722)	1,22 (0,736)
Mediana [min – max]	1,08 [0,1 – 3,0]	1,08 [0,1 – 3,5]

În studiul LATITUDE au fost randomizați 1209 pacienți. 597 dintre aceștia au fost alocați în grupul AA-P, 602 dintre pacienți au fost alocați în grupul placebo, iar 10 dintre pacienții randomizați, despre care nu există informații în raportul francez privind grupul de tratament la care au fost alocați, au fost excluși din populația aflată în intenție de tratament pentru nerespectarea bunelor practici clinice. Abaterile majore de la protocol au vizat 14,7% dintre pacienții (n = 88) din grupul AA-P și 10,6% dintre pacienții (n = 63) din grupul placebo. Acestea au constat în administrarea unui tratament greșit la doza corectă sau au fost erori în reducerea sau întreruperea tratamentului.

Au fost raportate mai multe întreruperi premature ale tratamentului în grupul placebo (81,4% vs. 57%). Principalele motive au fost reprezentate de: evoluția bolii (61,3% în grupul placebo vs. 35% în grupul AA-P) și evenimente adverse (5,1% față de 8,2%).

Supraviețuirea fără progresie radiologică evaluată de investigator conform rezultatelor analizei primare : 40,0% dintre pacienți (239/597) din grupul AA-P și 58,8% dintre pacienți (354/602) din grupul placebo au prezentat progresie radiologică sau au decedat. Mediana supraviețuirii fără progresie radiologică a fost de 33,0 luni (IC 95%: [29,6; NA]) în grupul AA-P comparativ cu 14,8 luni (IC 95%: [14,7; 18,3]) în grupul placebo, rezultând un câștig absolut de 18,2 luni (HR = 0,466, 95% CI: [0,394; 0,550], p mai mic decât p predefinit de 0,001).

Figura 1 : Curba Kaplan –Meier a supraviețuirii fără progresie radiologică



S-au efectuat analize exploratorii de subgrup în funcție de : vârstă, starea de performanță, Scorul Gleason, numărul de leziuni osoase, prezența metastazelor viscerale, valoarea PSA de bază, valoarea LDH și regiunea geografică în special. Rezultatele lor sunt în concordanță cu cele din analiza principală, cu excepția subgrupului de pacienți cu un scor ECOG = 2 și scorul Gleason <8. Aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență în contextul în care aceste subgrupuri au avut un număr mic de pacienți (cf. figura 2).

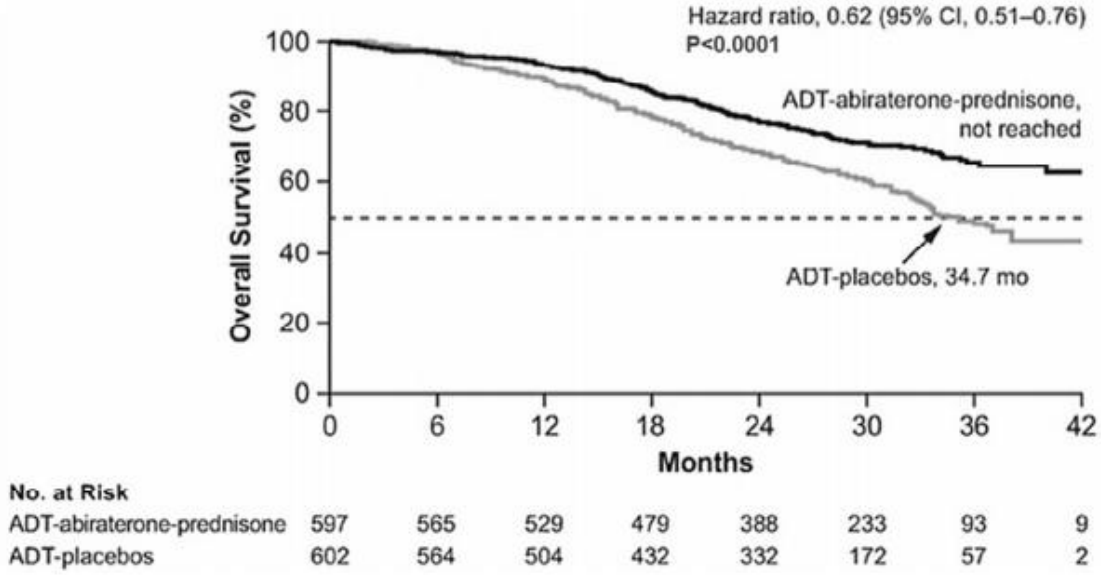
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Figura 2 : Studiul LATITUDE-Analiza supraviețuirii fără progresie radiologică pe subgrupuri

Variable	Subgroup	Median (month) AA-P	Median (month) Placebo	HR 95% C.I.	Events/N AA-P	Events/N Placebo
All Subjects	All	33	14.8	0.47 (0.40, 0.55)	239/597	354/602
Age	<65	30.7	14.6	0.44 (0.34, 0.58)	96/221	141/233
	>=65	34.5	18.2	0.49 (0.39, 0.60)	143/376	213/369
	>=75	30.1	22	0.64 (0.44, 0.95)	45/123	59/120
ECOG	0/1	34.5	14.8	0.44 (0.37, 0.52)	223/573	347/586
	2	11.3	31	2.43 (0.98, 6.02)	16/24	7/16
Visceral Disease	Yes	30.7	18.3	0.53 (0.37, 0.76)	51/114	70/114
	No	34.5	14.8	0.45 (0.38, 0.55)	188/483	284/488
Gleason Score	<8	NE	19.4	0.47 (0.15, 1.46)	5/13	9/16
	>=8	33	14.8	0.47 (0.40, 0.55)	234/584	345/586
Bone Lesions	<=10	NE	21.9	0.44 (0.32, 0.59)	68/211	124/221
	>10	29.6	14.7	0.47 (0.38, 0.57)	171/386	230/381
Above Median PSA	Yes	30.7	18.1	0.52 (0.41, 0.66)	122/304	157/293
	No	33.1	14.8	0.43 (0.34, 0.55)	117/293	195/307
Above Median LDH	Yes	29.6	15	0.58 (0.46, 0.73)	138/294	161/284
	No	NE	14.9	0.36 (0.28, 0.47)	98/297	169/311
Region	Asia	NE	22.1	0.32 (0.20, 0.50)	29/124	60/121
	East Europe	29.2	12.9	0.43 (0.33, 0.56)	99/214	155/217
	West Europe	27	14.6	0.49 (0.36, 0.68)	65/155	87/162
	Rest of World	27.9	21.9	0.73 (0.49, 1.08)	46/104	52/102

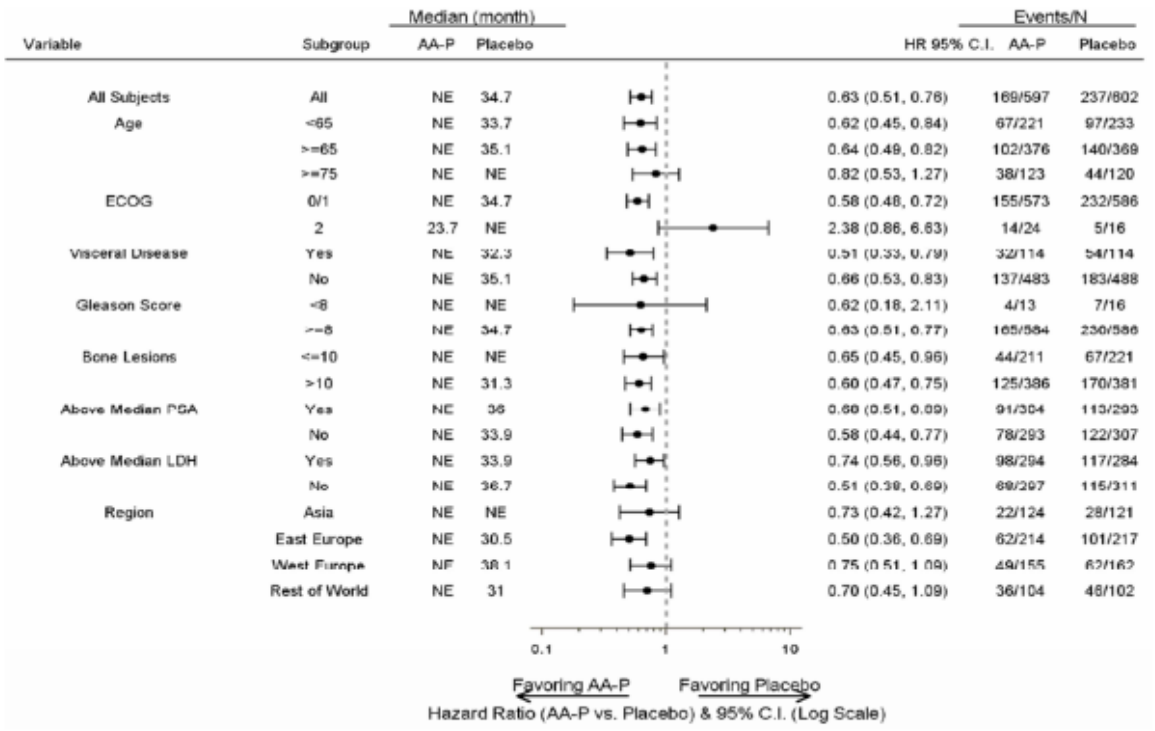
Rezultatele obținute în privința supraviețuirii globale corespund cu cele din prima analiză intermediară efectuată concomitent cu analiza principală a supraviețuirii fără progresie radiologică, după o monitorizare (mediană) de 30,4 luni. La data respectivă, numărul de pacienți care au au decedat din grupul placebo a fost mai mare decât cei din grupul AA-P: 39,4% (237/602) față de 28,3% (169/597). Supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă în grupul cu AA-P și a fost de 34,7 luni (IC 95%: [33,1; NA]) în grupul placebo, HR = 0,621, IC 95%: [0,509; 0,756], p <p definit ca 0,011.

Figura nr. 3 : Studiul LATITUDE-Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Figura nr. 4 : Studiul LATITUDE- Analiza supraviețuirii globale pe subgrupuri



Variable	Subgroup	Median (month) AA-P	Median (month) Placebo	HR 95% C.I.	Events/N AA-P	Events/N Placebo
All Subjects	All	NE	34.7	0.63 (0.51, 0.78)	169/597	237/602
Age	<65	NE	33.7	0.62 (0.45, 0.84)	67/221	97/233
	>=65	NE	35.1	0.64 (0.49, 0.82)	102/376	140/369
	>=75	NE	NE	0.82 (0.53, 1.27)	38/123	44/120
ECOG	0/1	NE	34.7	0.58 (0.48, 0.72)	155/573	232/586
	2	23.7	NE	2.38 (0.86, 6.63)	14/24	5/16
Visceral Disease	Yes	NE	32.3	0.51 (0.33, 0.79)	32/114	54/114
	No	NE	35.1	0.66 (0.53, 0.83)	137/483	183/488
Gleason Score	<8	NE	NE	0.62 (0.18, 2.11)	4/13	7/16
	>=8	NE	34.7	0.63 (0.51, 0.77)	165/584	230/586
Bone Lesions	<=10	NE	NE	0.65 (0.45, 0.96)	44/211	67/221
	>10	NE	31.3	0.60 (0.47, 0.75)	125/386	170/381
Above Median PSA	Yes	NE	36	0.60 (0.51, 0.09)	91/304	115/293
	No	NE	33.9	0.58 (0.44, 0.77)	78/293	122/307
Above Median LDH	Yes	NE	33.9	0.74 (0.56, 0.98)	98/294	117/284
	No	NE	36.7	0.51 (0.38, 0.69)	69/297	115/311
Region	Asia	NE	NE	0.73 (0.42, 1.27)	22/124	28/121
	East Europe	NE	30.5	0.50 (0.36, 0.69)	62/214	101/217
	West Europe	NE	38.1	0.75 (0.51, 1.09)	49/155	62/162
	Rest of World	NE	31	0.70 (0.45, 1.09)	36/104	46/102

Superioritatea abirateronei administrată în asociere cu prednison și ADT versus placebo cu ADT a fost demonstrată, conform rezultatelor aferente criteriului supraviețuire globală. Dezvăluirea identității medicamentelor administrate a fost efectuată la data de 12 ianuarie 2017 în conformitate cu protocolul. Rezultatele analizei intermediare au fost privite ca reprezentând rezultatele analizei principale a supraviețuirii globale.

Cu titlu informativ, rezultatele celei de-a doua analize intermediare efectuate la 2 octombrie 2017 pentru determinarea supraviețuirii globale au fost furnizate de aplicant, după o monitorizare mediană de 41,4 luni. Începând cu această dată, 38,5% dintre pacienții (230/597) din grupul AA-P și 50,7% dintre pacienți (305/602) din grupul placebo au decedat, reprezentând un total de 535 de decese. Dintre cei 70/602 de pacienți aflați în tratament la acea dată în grupul placebo, 60 au trecut pe brațul cu abirateronă, adminitrată în regim deschis. Durata mediană a expunerii acestor pacienți la terapie a fost de 2,2 luni. Supraviețuirea mediană globală nu a fost atinsă în grupul AA-P versus 36,7 luni în grupul placebo, HR = 0,638, IC 95%: [0,538; 0,758], p <p definit ca 0,018. Aceste rezultate confirmă rezulatele obținute în prima analiză intermediară.

În privința obiectivelor secundare, superioritatea abirateronei versus placebo a fost demonstrată

- timpul până la inițierea chimioterapiei: mediana nu a fost atinsă în grupul AA-P și a fost de 38,9 luni în grupul placebo, HR = 0,443; IC 95% [0,349; 0,561], p <0,0001 ;

- timpul până la inițierea tratamentului ulterior pentru cancerul de prostată: mediana nu a fost nu a fost atinsă în grupul AA-P și a fost de 21,6 luni în grupul placebo, HR = 0,415; IC 95% [0,346; 0,497], p <0,0001 ;
- timpul până la progresia durerii: mediana nu a fost atinsă în grupul AA-P și a fost de 16,6 luni în grupul placebo, HR = 0,695; IC 95% [0,583; 0,829], p < 0,0001 ;
- timp până la prima apariție a unui eveniment osos: mediana nu a fost atinsă în niciunul dintre grupuri HR = 0,703; IC 95% [0,539; 0,916], p <0,0086 ;
- timpul până la progresia PSA: mediana a fost de 33,2 luni în grupul AA-P și de 7,4 luni în grupul placebo, un câștig absolut de 25,8 luni, HR = 0,299; IC 95% [0,255;0,352], p <0,0001.

Ca titlu informativ, după progresia bolii, un număr mai mare de pacienți din grupul placebo (53,3%) au primit tratament ulterior, comparativ cu numărul de pacienți din grupul cu AA-P (32%). Cele mai frecvente au fost: docetaxel (31,1% vs 17,8%), bicalutamidă (14,0% vs 7,7%), enzalutamidă (12,6% vs 5,0%) și acetat de abiraterona (8,6% vs. 1,7%).

În tabelul următor sunt prezentate succint evenimentele adverse raportate în studiul clinic LATITUDE.

Tabel nr. 3: Studiul LATITUDE-Rezumatul evenimentelor adverse

	Groupe AA-P N = 597	Groupe placebo N = 602
Pacienți care au raportat evenimente adverse, n (%)	558 (93,5)	557 (92,5)
cauzate de tratamentul administrat	336 (56,3)	269 (44,7)
Pacienți care au raportat evenimente adverse de grad 3 sau 4, n (%)	374 (62,6)	287 (47,7)
cauzate de tratamentul administrat	162 (27,1)	67 (11,1)
Pacienți care au raportat evenimente adverse grave, n (%)	165 (27,6)	146 (24,3)
cauzate de tratamentul administrat	29 (4,9)	12 (2,0)
de grad 3-4	142 (23,8)	116 (19,3)
Pacienți care au întrerupt tratamentul datorită evenimentelor adverse, n (%)	73 (12,2)	61 (10,1)
cauzate de tratamentul administrat	21 (3,5)	11 (1,8)
Pacienți care au raportat evenimente	28 (4,7)	24 (4,0)

adverse care au condus la deces, n (%)		
cauzate de tratamentul administrat	3 (0,5)	3 (0,5)
Deces în decurs de 30 de zile de la ultima doză, n (%)	40 (6,7)	37 (6,1)
eveniment advers (legat sau nelegat de deces)	27 (4,5)	20 (3,3)
deces din cauza cancerului de prostată	11 (1,8)	16 (2,7)
cauze naturale	1 (0,2)	0
Cauze necunoscute	1 (0,2)	1 (0,2)

Studiul STAMPEDE, studiu academic de fază III, multi-cohorta randomizată, cu administrare în regim deschis a tratamentelor a prezentat ca obiectiv evaluarea superiorității asocierii de noi medicamente (docetaxel, acid zoledronic sau ambele) versus tratamentul standardul actual reprezentat de supresia convențională a androgenică(ADT) în cancerul de prostată. Rezultatele prezentate în raportul francez, se referă la comparația asocierii terapiei cu abiraterona + prednisolonă + ADT (braț L) versus ADT (braț A). Pacienții incluși între anii 2011 și 2014 au fost diagnosticați cu neoplasm de prostată nou metastazat sau avansat local, cu risc ridicat (risc ridicat definit de prezența a 2 criterii dintre următoarele 3: Scorul Gleason ≥ 8, nivelul PSA ≥ 40 ng / mL, stadiul tumorii T3 sau T4) sau au prezentat cancer tratat anterior cu chirurgie totală sau radioterapie și recidivant care asociază factori de prognostic cu risc crescut.

Acest studiu sugerează superioritatea asocierii dintre acetat de abiraterona, prednisolonă și ADTcomparativ cu ADT în ceea ce privește supraviețuirea globală (obiectiv principal) cu HR =0,61, 95% CI: [0,49; 0,75].

Deoarece acest studiu nu a fost realizat în condițiile autorizației de introducere pe piață (definiția pacienților cu risc diferit - nerestricționat la adenocarcinom nou metastazat diagnosticat), aceste rezultate pot fi păstrate doar ca fiind exploratorii pentru documentarea eficacitității și siguranței medicamentului ZYTIGA în această extensie a indicației.

Conform raportului de evaluare a medicamentului Zytiga 500 mg comprimate filmate publicat pe site-ul scoțian la data de 13 ianuarie 2020, rezultatele supraviețuirii globale, provenite din studiul LATITUDE sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 4: Analiza supraviețuirii globale-Studiul LATITUDE

		Abirateronă + prednison +ADT (n=597)	Placebo + ADT (n=602)
Mediana supraviețuirii globale			
Prima analiză intermediară a supraviețuirii (data cut-off: 31/10/16). **Mediana timpului de monitorizare: 30.4 luni**	Evenimente, n	169	237
	Mediana, luni	Nu a fost atinsă	34.7
	Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.51 to 0.76), p<0.001	
	Rata de evenimente la 24 de luni	77%	69%
	Rata de evenimente la 36 de luni	66%	49%
Analiza finală a supraviețuirii (data cut-off: 15/08/18). **Mediana timpului de monitorizare: 51.8 luni**	Evenimente, n	275	343
	Mediana, luni	53.3	36.5
	Hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.56 to 0.78), p<0.001	

Având în vedere rezultatele studiului LATITUDE prezentate în raportul francez și în raportul scoțian și detaliate mai sus, considerăm că este îndeplinit criteriul de evaluare precizat la punctul 4.2.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Un inventar complet al bolilor rare din Europa, este publicat pe site-ul Orphanet sub forma unei liste. Datat ianuarie 2020, documentul intitulat *List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order,* menționează printre afecțiunile încadrate ca boli rare cancerul prostatei de tip familial, fiindu-i atribuit codul **ORPHA: 1331**.

Însă cancerele de prostată non-familiale nu sunt încadrate ca boli rare.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJ

Pentru cancerele de prostată de tip familial

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic important	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - raport nepublicat **2.2. SMC - avizul favorabil rambursării, fără restricții față de RCP**	**15**
2.2. IQWIG / G-BA- rapoarte de evaluare publicate - indiciu de beneficiu suplimentar considerabil	**15**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Abirateronum : **15 de state membre ale UE rambursează acest medicament**	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 luni/pacientii pediatrici cu varsta cuprinsa intre 0 si 12 luni	**0**
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	**10**
TOTAL	**90 puncte**

Pentru cancerele de prostată de tip non-familial

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic important	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - raport nepublicat **2.2. SMC - avizul favorabil rambursării, fără restricții față de RCP**	**15**
2.3. IQWIG / G-BA- rapoarte de evaluare publicate - indiciu de beneficiu suplimentar considerabil	**15**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Abirateronum : **15 de state membre ale UE rambursează acest medicament**	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 luni/pacientii pediatrici cu varsta cuprinsa intre 0 si 12 luni	**0**
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	**0**
TOTAL	**80 puncte**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Abirateronum** având concentrația și forma farmaceutică **500 mg comprimate** *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, androgen deprivation therapy),, *întrunește punctajul de* ***includere necondiţionată*** *în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

Raport finalizat la data de: 13.05.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU