



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: ABIRATERONUM

**INDICAȚIE:** în asociere cu prednison sau prednisolon în: • tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic

Data depunerii dosarului

5123

Numărul dosarului

04.07.2018

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Abirateronum  
1.2. DC: Zytiga 500 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: L02BX03  
1.4. Data eliberării APP: 05 Septembrie 2011  
1.5.1. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia  
1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
1.6. Tip DCI: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimate filmate
<b>Concentrație</b>	500 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului pentru</b>	Cutie cu blistere PVDC/PE/PVC x 60 comprimate filmate (5 ambalaje de tip portofel a câte 12 comprimate)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>14199,46 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>236,65 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Zytiga 500 mg comprimate filmate:

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în: • tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic	Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente. Pentru mCRPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon	Durata medie a tratamentului nu este menționată.



castration resistant prostate cancer), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic	La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.	
--	---	--

#### Grupe speciale de pacienți

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă, Clasa A conform clasificării Child-Pugh.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți.

**Copii și adolescenți:** Utilizarea ZYTIGA nu este indicată la copii și adolescenți.

#### Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei care sunt sau ar putea fi gravide
- Insuficiență hepatică severă [Clasa C conform clasificării Child-Pugh
- ZYTIGA în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Conform ultimului raport publicat pe site-ul HAS care menționează indicația de la punctul 1.9 și medicamentul Zytiga, având forma farmaceutică comprimat filmat și concentrația de 500 mg, beneficiul terapeutic aferent medicamentului evaluat este **important** pentru categoria de pacienți acoperită de indicația terapeutică analizată. Avizul favorabil rambursării medicamentului Zytiga a fost acordat la data de 22 martie 2017, nivelul de rambursare propus fiind de 100%.

### 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul abirateronă a fost evaluat de către instituția din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*. Conform raportului publicat la data de 27 aprilie 2016 (ta387) **una dintre opțiunile de tratament** pentru pacienții al căror diagnostic a fost de cancer de prostată metastazat, asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic, este reprezentată de abirateronă. Rambursarea terapiei este condiționată de asigurarea unui discount de către companie.

### 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului abirateronă pentru indicația menționată la punctul 1.9. Conform raportului cu nr. 873/13, datat 4 septembrie 2015, abirateronum **este acceptat** pentru utilizare în cadrul NHS Scoția în indicația menționată.

#### 2.4.1. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului abirateronă, având indicația menționată la punctul 1.9. Conform raportului cu nr. A13-06, există **un indiciu de beneficiu adițional considerabil** aferent terapiei cu abirateronă, raportat la beneficiul terapiei comparator, reprezentată de supravegherea bolii și menținerea terapiei convenționale de deprivare androgenică, pentru categoria de pacienți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

#### 2.4.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal German a publicat pe site-ul oficial rezoluția aferentă medicamentului abirateronă evaluat pentru indicația menționată la punctul 1.9, raport datat 04 iulie 2013. În raport se amintește că în cadrul prezentei indicații terapeutice, prin "terapie de deprivare de androgeni" se înțelege castrarea chirurgicală sau castrarea medicală prin tratament cu analogi LHRH sau antagoniști LHRH iar prin „eșec” se înțelege progresia bolii definită pe baza parametrilor surogat (de exemplu, creșterea PSA, progresia radiologică sau up-grading). După eșecul terapiei convenționale de deprivare androgenică, blocada androgenică totală reprezintă o posibilă opțiune terapeutică. Utilizarea acesteia trebuie, însă, luată în considerare cu atenție, împreună cu pacientul, din cauza incidenței crescute a reacțiilor adverse raportate la beneficiul minim privind prelungirea supraviețuirii. În cazul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare se pune problema unui tratament paliativ. Din acest motiv, menținerea calității vieții și a controlului simptomelor sunt de o importanță deosebită.

Conform rezoluției publicate, există **un indiciu de beneficiu adițional considerabil** aferent terapiei cu abirateronă raportat la beneficiul adus de administrarea terapiei comparator.



### **3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Solicitantul a declarat că medicamentul abirateronă este rambursat în **25** de state membre ale UE. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Rep. Cehă, Cipru, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Ungaria și Suedia.

### **4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

**4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni:**

Conform prevederilor ghidului ESMO ediția 2015, versiunea în vigoare la data evaluării, terapiile recomandate pentru pacienții cu neoplasm de prostată rezistent la castrare, stadiu metastatic, sunt reprezentate de:

- abirateronă și enzalutamidă pentru pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică la care chimioterapia nu a fost administrată [I, A];
- Radium-223, pentru pacienții cu afectare osoasă predominantă și cu simptomatologie prezentă, însă fără metastate viscerale [I, A];
- Docetaxel;
- Sipuleucel-T pentru pacienții asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică la care chimioterapia nu a fost administrată [II, B].

Având în vedere prevederile O.M.S/CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima revizuire din data de 04.02.2020 precum și recomandările ghidului ESMO din anul 2015, medicamentul cu DCI Abirateronum reprezintă singura alternativă pentru DCI Enzalutamidum. DAPP a solicitat evaluarea medicamentului abirateronă conform criteriilor prevăzute în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Solicitarea a avut la bază precizarea Comisiei de specialitate conform căreia Abirateronum și Enzalutamidum deși au aceeași indicație în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare (CRPC) nu pot fi considerate substituibile întrucât ele pot fi administrate succesiv în două linii de tratament iar pacienții ar pierde oportunitatea unei linii de tratament așa cum este menționat în ANUNȚ privind reluarea procesului de negociere pe indicațiile/ariile terapeutice aferente medicamentelor pentru care au fost încheiate contracte cost-volum.



Mediana supraviețuirii pacienților cu neoplasm de prostată metastatic, rezistent la castrare este de aproximativ 1-2 ani, conform raportului de evaluare a medicamentului Zytiga emis de către Agenția Europeană a Medicamentului (15 September 2016, EMA/CHMP/538739/2016).

În plus, în raportul ta387 publicat pe site-ul NICE, se precizează că speranța medie de supraviețuire pentru pacienții cu neoplasm de prostată, metastazat, rezistent la castrare, pentru care chimioterapia nu este încă indicată, este puțin probabil să fie sub 24 de luni.

**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni:**

Rezultatele obținute în studiul COU-AA-302 analizate de către autoritățile care evaluează tehnologiile medicale din Franța, Marea Britanie și Germania au stat la baza acordării avizului pozitiv rambursării medicamentului abirateronă.

**HAS:** Studiul de fază III cu protocol COU-AA-302, a inclus 1088 de pacienți alocați prin randomizare în raport 1:1, pe unul dintre cele 2 brațe de tratament:

- Abirateronă 1000mg/zi + Prednison 5mg x2/zi
- Placebo + Prednison 5mgx2/zi.

Nr. de pacienți înrolați pe brațul cu abirateronă a fost 546, iar pe brațul cu placebo au fost înrolați 542 de pacienți. Terapiile au fost administrate în regim dublu-orb, până la înregistrarea progresiei bolii, confirmate radiologic sau clinic.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta >18 ani;
- diagnostic de adenocarcinom de prostată în stadiu metastatic, confirmat la examinarea histologică sau citologică (cu excepția metastazelor hepatice, viscerale sau cerebrale);
- existența progresiei tumorale, documentată de creșterea nivelului de PSA (conform criteriilor PCWG2) sau prin aplicarea criteriilor radiologice (conform criteriilor RECIST modificate);
- tratament anterior cu anti-androgenice și constatarea progresiei bolii după întreruperea terapiei anti-androgenice;
- status de performanță ECOG 0 sau 1;
- castrarea medicală sau chirurgicală, cu nivelul testosteronului < 50 ng/dL;
- pacienți asimptomatici sau ușor simptomatici.

Principalele criterii de ne-includere în studiu au fost:

- ✚ administrarea în prealabil a chimioterapiei citotoxice și a medicamentelor biologice destinate tratării cancerului de prostată rezistent la castrare
- ✚ inițierea terapiei cu ketoconazol cu 7 zile anterior înrolării în studiu
- ✚ metastaze cerebrale sau viscerale sau hepatice prezente
- ✚ utilizarea opiaceelor pentru ameliorarea durerii cauzată de cancerul de prostată, la data înrolării con sau cu 4 săptămâni înainte de înrolarea în studiu.

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea beneficiului terapeutic obținut în urma administrării terapiei cu abirateronă + prednison versus placebo + prednison.

Criteriile principale de evaluare au fost reprezentate de: supraviețuirea fără progresia radiologică și supraviețuirea globală.

Supraviețuirea globală a fost definită ca fiind perioada de timp dintre randomizare și deces, indiferent de cauză.

Rezultatele analizei finale sunt prezentate în tabelul următor:

**Tabel 1: Rezultatele studiului COU-AA-302**

	abirateronă (+ prednison/ prednisolon) n=546	placebo (+ prednison /prednisolon) n=542	p
<b>Supraviețuirea globală</b> <b>Decese, n(%)</b>	354 (65%)	387 (71%)	
<b>Mediana supraviețuirii globale (luni)</b> <b>[IC95%]</b>	34,7 luni [32,72 ; 36,80]	30,3 luni [28,65 ; 33,28]	
<b>HR</b> <b>[IC95%]</b>	0,806 [0,697 ; 0,931]		= 0,0033 <b>(S)</b>

Câștigul în valoarea absolută a fost de 4,4 luni în favoarea terapiei cu abirateronă. Această diferență a fost observată când 44% (n = 238) dintre pacienții din grupul placebo au primit tratament cu abirateronă, ceea ce limitează precizia efectului obținut.



**NICE:** Conform raportului publicat pe site-ul NICE, ta387, analiza finală a rezultatelor studiului COU-AA-302 a evidențiat că beneficiul terapiei cu abirateronă în ceea ce privește mediana supraviețuirii pacienților cu neoplasm de prostată rezistent la castrare, netratați în prealabil cu chimoterapie este de 4,4 luni, raportat la terapia comparator.

**SMC:** Rezultatele obținute în cadrul aceluiași studiu și prezentate în raportul de evaluare publicat pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentului sunt redată în tabelul următor:

**Tabel 2: Rezultatele analizelor intermediare și finală în privința supraviețuirii globale obținute în studiul clinic COU –AA-302:**

	abiraterone acetate n=546	placebo n=542
<b>A doua analiză intermediară (date obținute în decembrie 2011, mediana perioadei de supraveghere: 22,2 luni)</b>		
Mediana supraviețuirii globale, luni	Valoarea mediane nu a fost atinsă	27.2 luni
Evenimente adverse; % (n/N)	27% (147/546)	34% (186/542)
Hazard ratio; 95% CI; p-value	0.75; 95% CI: 0.61 to 0.93; p=0.01	
<b>A treia analiză intermediară (date obținute în Mai 2012, mediana perioadei de supraveghere: 27,1 luni)</b>		
Mediana supraviețuirii globale, luni	35.3 luni	30.1 luni
Evenimente adverse; % (n/N)	37% (200/546)	43% (234/542)
Hazard ratio; 95% CI; p-value	0.79; 95% CI: 0.66 to 0.96; p=0.0151	
<b>Analiza finală (date obținute în Martie 2014, mediana perioadei de supraveghere: 49,2 luni)</b>		
Mediana supraviețuirii globale, luni	34.7 luni	30.3 luni
Evenimente adverse; % (n/N)	65% (354/546)	71% (387/542)
Hazard ratio; 95% CI; p-value	0.81; 95% CI: 0.70 to 0.93); p=0.0033	

**G-BA:** Conform rezoluției publicate pe site-ul Comitetului Federal German, datată 04 iulie 2013, mediana supraviețuirii rezultată din studiul clinic COU-AA-302, corespunzătoare terapiei cu abirateronă este de **35,3 luni** (CI 95%=[31,2; 35,3]), iar cea corespunzătoare terapiei comparator este de 30,1 luni (CI95%= [27,3; 34,1]). Rezultatele au provenit din cea de-a treia analiză intermediară din 22 mai 2012.

Rezultatele studiului clinic COU-AA-302 au fost prezentate în articolul intitulat *The European Medicines Agency Review of Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Adult Men After Docetaxel Chemotherapy and in Chemotherapy-Naïve Disease: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use*, publicat în revista de specialitate The Oncologist în anul 2013. Conform acestui articol, mediana supraviețuirii globale a pacienților înrolați pe brațul cu abirateronă, unde nr. de pacienți alocați a fost 546, a fost de 35,29 luni (CI 95%: 31.24–35.29) versus 30,13 luni (27,30–34,10), valoare obținută pe brațul tratat cu placebo, unde nr. de pacienți înrolați a fost 542 [p= 0.015, HR (95% CI) 0.792 (0,655–0,956)].





Mediana supraviețuirii fără progresie radiologică, conform rezultatelor obținute a fost de 16,46 luni (95% CI: 13.80–16.79) pe brațul cu abirateronă și respectiv de 8,25 luni (95% CI:8.05–9.43) pe brațul tratat cu placebo [ $p$  value=\_.0001, HR (95% CI) = 0.530 (0.451, 0.623)].

Rezultatele aceluiași studiu au fost prezentate și în articolul intitulat, „*Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study,*” publicat în revista Lancet Oncology în data de 16 ianuarie 2015. Conform acestui articol, mediana supraviețuirii globale, a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți tratați cu abirateronă comparativ cu mediana supraviețuirii globale obținută în grupul de pacienți în care s-a administrat placebo (34,7 luni [95% CI 32,7–36,8] vs 30,3 luni [28,7–33,3]; hazard ratio 0,81 [95% CI 0, 70–0,93];  $p=0.0033$ ).

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului**

Conform raportului de evaluare a medicamentului Zytiga, publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului datat 12 octombrie 2017 (EMA/816845/2017), cancerul de prostată este una dintre afecțiunile frecvent diagnosticate la bărbați, fiind situată pe locul 2 în ierarhia cancerelor diagnosticate cel mai des la persoanele de sex masculin.

## 5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1 HAS –Beneficiu terapeutic important</b>	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP</b> <b>2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP</b>	<b>15</b>
<b>2.3. IQWiG / G-BA- Raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator</b>	<b>15</b>
<b>3. Statutul de compensare aferent DCI Abirateronum în statele membre ale UE: 25 state rambursează medicamentul</b>	<b>25</b>



4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	0
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Abirateronum** indicat „în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic,, **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Raport finalizat în data de 08.04.2020

Director DETM  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu