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: ENZALUTAMIDUM

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

Data depunerii dosarului	**18.04.2022**
Numărul dosarului	**5719**

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ

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: ENZALUTAMIDUM

1.2. DC: Xtandi - 40 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L02BB04

1.4 Data eliberării APP: 23 octombrie 2018

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
Concentraţie	Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Suport de carton care conţine un blist. de PVCPCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 112 compr. film. (4 compartimente x 28)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Suport de carton care conţine un blist. de PVCPCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 112 compr. film. (4 compartimente x 28)
Concentraţie	40 mg
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	12889,53 RON
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	115,08 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică **:**

Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut.

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.

2. 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 pacienţilor cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuşeul rectal, simptome sugestive pentru infecţie de tract urinar, obstrucţie vezicală, disfuncţie 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: tuşeu rectal, dozarea nivelului seric al PSA, ultrasonografie transrectală, biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine şi a scorului

Gleason (cu excepţia pacienţilor vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic).

Stadializarea şi evaluarea gradului de risc al pacienţilor diagnosticaţi 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 2020 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 dezvoltare. 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).

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 1. Algoritm de diagnostic și stadializare în cancerul de prostată

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

Localised disease	Low risk	Active surveillance Brachytherapy RP Radical RT
	Intermediate risk	RP Radical RT ± neoadjuvant ADT Brachytherapy Active surveillance
	High risk	Long-term ADT + radical RT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
Locally advanced disease		Neoadjuvant ADT + radical RT + adjuvant ADT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
M0 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

^{223}Ra, radium-223; ADT, androgen deprivation therapy; M0 CRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy.

Figura 2. Strategii terapeutice după stadializare

Cancerul de prostată rezistent la castrare (CPRC) este definit ca progresia bolii în timpul ADT (terapia de privare de androgeni), cu testosteron seric la niveluri de castrare. Absența metastazelor (M0) pe imagistica tradițională (scintigrafie osoasă și tomografie) a fost utilizată ca metodă pentru a identifica boala M0 CPRC.

Conform ghidurilor ESMO 2020 pentru tratamentul bărbaților cu scor M0 (la scanare osoasă și CT) și CPRC cu risc crescut de progresie a bolii trebuie să fie considerate opțiuni terapeutice (cu scor egal, ESMO-MCBS v1.1: 3): apalutamidum, darolutamidum sau enzalutamidum.

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 predispune 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-americani. 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 (IÎ 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 (IÎ 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 (IÎ 95%)[1]	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Raportul riscului (IÎ 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 3 Curba Kaplan-Meier a SAPr în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-a-trata)

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 µg/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 (IÎ 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 ≥ 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 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-americani. 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 (IÎ 95%)[1]	36,6 (33,1, NA)	14,7 (14,2, 15,0)
Raportul riscului (IÎ 95%)[2]	0,29 (0,24, 0,35)	
Valoarea p[3]	p < 0,0001	
Criteriile finale principale de eficacitate		
Supraviețuirea globală[4]		
Număr de evenimente (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Mediană, luni (IÎ 95%)[1]	67,0 (64,0, NA)	56,3 (54,4, 63,0)
Raportul riscului (IÎ 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 (IÎ 95%)[1]	37,2 (33,1, NA)	3,9 (3,8, 4,0)
Raportul riscului (IÎ 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 (IÎ 95%)[1]	39,6 (37,7, NA)	17,7 (16,2, 19,7)
Raportul riscului (IÎ 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-specificate cu data limită de colectare a datelor la 15 octombrie 2019.

Figura 3: 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, (IÎ 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 șaizeci 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 (IÎ 95: 0,05, 0,08), p < 0,0001]. Timpul median până la progresia PSA a fost de 37,2 luni (95% IÎ: 33,1, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 3,9 luni (95% IÎ: 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% IÎ: 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% IÎ: 37,7, NR) pe brațul cu enzalutamidă comparativ cu 17,7 luni (95% IÎ: 16,2, 19,7) pe brațul placebo

Figura 4: 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% IÎ: 16,5, nu a fost atinsă) în grupul cu enzalutamidă comparativ cu 5,7 luni (IÎ 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% IÎ: 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 5: 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% IÎ: 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-specificate de pacienți s-a observat un beneficiu consecvent în ceea ce privește SAP.

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

3.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - *Haute Autorité de Santé*

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 12 iunie 2019, consideră că **beneficiul real** al medicamentului cu DCI Enzalutamidum și DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate, **este important** în asociere cu un tratament de supresie androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut, definit printr-un timp de dublare al nivelului PSA ≤ 10 luni.

Comisia de Transparență consideră comparator clinic relevant medicametul Erleada (Apalutamidum), care a obținut o autorizație de punere pe piață la data de 14 ianuarie 2019 pentru aceeași indicație: " tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut de a dezvolta metastaze".

Eficacitatea tratamentului cu Xtandi a fost evaluată în studiul PROSPER (studiu de fază III, randomizat, dublu orb); obiectivul principal a fost stabilirea eficacității Xtandi în ceea ce privește supraviețuirea fără metastaze, în raport cu placebo.

3.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

3.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Ghidul de evaluare publicat la data de 15 mai 2019 face următoarea recomandare: Enzalutamida **nu este recomandată**, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, pentru tratarea cancerului de prostată nonmetastatic, cu risc crescut de recidivă hormonală, la adulți.

Motivarea comitetului:

- În prezent, când cancerul de prostată nu mai răspunde la tratamentul hormonal (terapie de privare de androgeni), dar nu s-a răspândit încă dincolo de prostată, singura opțiune este continuarea tratamentului hormonal. Compania propune utilizarea enzalutamidei în acest cadru.
- Dovezile din studiile clinice arată că adăugarea de enzalutamidă prelungește timpul până când cancerul începe să se răspândească în alte părți ale corpului. Dar nu există nicio dovadă că aceasta crește supraviețuirea pacienților.

În evaluare, terapia de privare de androgeni a fost considerată comparatorul relevant.

Principalele dovezi pentru enzalutamidă au venit din PROSPER, un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Acesta a inclus 1401 de pacienți cu cancer non-metastatic cu recidivă hormonală cu risc crescut, alocați fie

enzalutamidă plus ADT (n=933) fie placebo plus ADT (n=468). Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără metastaze, definită ca timpul până la evidența radiografică a metastazelor sau a decesului, oricare dintre acestea a apărut prima. Supraviețuirea mediană fără metastaze cu enzalutamidă a fost de 36,6 luni comparativ cu 14,7 luni pentru placebo pe baza analizei finale. Comitetul a fost de acord că enzalutamida a fost mai eficientă decât placebo în întârzierea metastazelor.

Nu s-a demonstrat că enzalutamida prelungește viața la pacienții cu cancer de prostată non-metastatic, cu risc crescut de recidivă hormonală, comparativ cu placebo.

3.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Raportul de evaluare cu nr. 2195 din 6 septembrie 2019 publicat de Scottish Medicines Consortium **nu recomandă folosirea Enzalutamida/Xtandi** în Scoția la pacienții adulți cu cancer de prostată nonmetastatic rezistent la castrare (CRPC) cu risc ridicat. Riscul ridicat este definit ca timp de dublare a antigenului specific prostatic (PSA) (PSADT) 10 luni și PSA 2 nanograme/ml.

Justificarea companiei care a prezentat costul tratamentului în raport cu beneficiile acestuia pentru sănătate nu a fost suficientă și, în plus, compania nu a prezentat o analiză economică suficient de solidă pentru a obține acceptarea de către SMC.

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 anterior de SMC pentru tratamentul bărbaților adulți cu CPRC metastatic care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare androgenică la care chimioterapia nu este încă indicată clinic (SMC 1066/15) și bărbați adulți cu CRPC metastatic a căror boală a progresat în timpul sau după terapia cu docetaxel (SMC 911/13).

3.2.3. *IQWIG - Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit imGesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss*

IQWIG: Concluzia raportului de evaluare A20-46 din 12 august 2020 este:

Pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut există indicii de beneficii adiționale considerabile față de terapia de comparație adecvată (în acest caz a fost considerată de către IQWIG abordarea de așteptare atentă, menținând în același timp terapia convențională de deprivare androgenică).

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 5 noiembrie 2020 referitoare la terapia cu DCI Enzalutamidum pentru indicația precizată la punctul 1.9 prevede existența unui **beneficiu terapeutic minor** comparativ cu așteptarea atentă, menținând în același timp terapia de deprivare androgenică.

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

Astellas România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM este rambursat, pentru indicaţia de la punctul 1.9, în **14** state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează: Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Polonia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Astellas 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 non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut”,* conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”*

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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional 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 preţurilor 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 condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;***

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. **Costul terapiei** - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populational ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor 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 inducţie a tratamentului şi 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 câţiva 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, cu ultima completare din data de 25.03.2022, acest medicament (Erleada 60 mg comprimate filmate/Apalutamidum) este încadrat la poziția cu nr. 154 din programul P3: Programul naţional de oncologie care aparține secțiunii C2 ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc", parte a sublistei C ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%". **Medicamentul este adnotat cu „**1Ω"** aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi iar prescrierea medicamentului se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Apalutamidum prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat în 4.11.2022 este următorul:

*,, **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM*)***
****) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.***
I. Indicaţia terapeutică:
*Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC - "nonmetastatic castration-resistant prostate cancer") la bărbaţi adulţi, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică.*
II. Criterii de includere în tratament
- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;

- absenţa metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) - confirmat imagistic; cu excepţia metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcaţia iliacă

*- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare** şi cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatică,** conform definiţiilor de mai jos:*

*• **cancer al prostatei rezistent la castrare** (CRPC), **non-metastatic**, conform Ghidului Asociaţiei Europene de Urologie (ediţia 2020), este caracterizat printr-un nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru) asociat cu **progresia biochimică, adică 3 creşteri consecutive ale PSA la o distanţă de cel puţin o săptămână, rezultând două creşteri de minim 50% faţă de valoarea nadir (cea mai mică) şi un PSA > 2 ng/ml.***

*• **Riscul crescut pentru apariţia determinărilor secundare la distanţă**, în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicaţie (SPARTAN), a fost apreciat prin prezenta unui **timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; pacienţii care prezintă un astfel de criteriu (dublarea valorii PSA în maxim 10 luni) se considera ca au risc mare pentru boală metastatică iminentă şi deces specific cancerului de prostată.*

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

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- pacienţii care întreţin relaţii sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepţie foarte eficientă pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.

- tratament anterior cu antiandrogeni de generaţie nouă (de exemplu enzalutamida);

- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată;

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

- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenţia urologica (de ex. obstrucţia căilor urinare moderată sau severă sau apariţia hidronefrozei, datorită tumorii primare));*

- hipertensiune arterială necontrolată).*

**) medicul curant va aprecia dacă prezenţa acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depăşesc riscurile potenţiale asociate cu aceste co-morbidităţi (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri şi va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

IV. 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 înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente.

• La pacienţii fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.

• Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiaşi 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 reacţie adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

Categorii speciale de pacienţi

*• **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.*

*• **Copii şi adolescenţi:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi*

*• **Insuficienţă renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populaţie de pacienţi. Dacă se iniţiază tratamentul, pacienţii trebuie monitorizaţi din perspectiva reacţiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.*

*• **Insuficienţă hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Clasa A şi, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi.*

Atenţionări speciale - riscul pentru apariţia convulsiilor

*Dacă pacienţii dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant. În două studii randomizate (SPARTAN şi TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat apalutamidă şi la 0,2% dintre pacienţii trataţi cu placebo. Aceste studii au exclus pacienţii cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanţi pentru convulsii. Nu există experienţă clinică legată de re-administrarea apalutamida la pacienţii care au prezentat convulsii.*

V. Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigaţii efectuate înainte de iniţierea tratamentului*):

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanţi pentru convulsii)

Recomandări pentru investigaţii efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):

- hemoleucograma şi analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN) periodică.

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

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariţia metastazelor evaluate prin metode imagistice.
- PSA (variaţia acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiul clinic de înregistrare, pentru indicaţia curenta (SPARTAN); medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variaţia în creştere a PSA (în absenţa 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.

VII. Prescriptori:

Iniţierea 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 desemnaţi."

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.

Tabelul nr. 3 - Costurile terapiei

DCI	*DC*	*Ambalaj*	*PAM/ambalaj (lei)*	*PAM/UT (lei)*
ENZALUTAMIDUM	***Xtandi - 40 mg comprimate filmate***	***Suport de carton care conţine un blist. de PVCPCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 112 compr. film. (4 compartimente x 28)***	***12889,53***	***115,08***
APALUTAMIDUM	***Erleada 60 mg comprimate filmate***	***Cutie cu blist. PVC/PCTFE/Al în ambalaj tip portofel x 120 compr. film.***	***13143,02***	***109,52***
****APALUTAMIDUM***	***Erleada 60 mg comprimate filmate***	***Cutie cu blist. PVC/PCTFE/Al în ambalaj tip portofel x 120 compr. film.***	***16881,81***	***140,68***

PAM – preţul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

****Preț conform ORDIN Nr. 443*) din 23 februarie 2022 valabil la data depunerii dosarului cu nr. 5719 (18.04.2022)***

<u>Calculul costului terapiei cu DC Xtandi - 40 mg comprimate filmate</u>

<u>Conform RCP</u>: 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 115,08) x 365 = 168016,8 lei.

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

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 109,52) x 365 = 159899,2

Cost tratament 1 an: 4 x PAM/UT (4 x 140,68) x 365 = 205392,8

Din calculul costului terapiei se observă că DC *Xtandi - 40 mg comprimate filmate* **generează *economii mai mult de 5%*** față de comparatorul validat (18,19%), rezultând un impact bugetar negativ.

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c): ,,*Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor 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 condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;"***

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	*15*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul negativ din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	*0*
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricţii comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP	*15*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	*25*
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;* *(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.*	*0*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care generează mai mult de 5% economii faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	*30*
TOTAL	*85*

Având în vedere Metodologia de evaluare la Ordinul MS nr. 816/2014, cu modificările şi completările ulterioare, litera B, punctul 9) şi definiţia comparatorului prezentată anterior:

*„**9.** *) În situaţia în care comparatorul pentru un medicament cu o DCI nouă sau DCI compensată cu extindere de indicaţie, evaluat pe tabelul nr. 4 din anexa nr. 1 la ordin, este un medicament corespunzător unei DCI compensate în baza unui contract cost-volum/cost-volum-rezultat, se emite decizie de includere condiţionată în Listă, chiar dacă punctajul obţinut în urma evaluării ar permite includerea necondiţionată în Listă”.*

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 ***includere condiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declaraţia de exprimare a intenţiei de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

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 non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut”.

Referinţe bibliografice:

1. *Rcp (Xtandi, INN-enzalutamide (europa.eu))*
2. *Raport HAS (Microsoft Word - XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551 (has-sante.fr))*
3. *Raport NICE (Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer (nice.org.uk))*
4. *Raport SMC (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))*
5. *Raport IQWIG (A20-46 - Enzalutamide - Extract of dossier assessment - Version 1.0 (iqwig.de))*
6. *Decizie G-BA (Beschluss (g-ba.de))*

7. *Raport G-BA (Tragende Gründe (g-ba.de))*
8. *ESMO Guidelines (Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† (annalsofoncology.org))*
9. *ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 (Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 (annalsofoncology.org))*
10. *Neoplasmul de prostată (https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/prostate-cancer/symptoms-causes/syc-20353087)*
11. *Prezentarea clinică și diagnosticul cancerului de prostate (https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1*
12. *ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora (- [ORDIN Nr. 564/499/2021] (legislatialazi.ro))*

Raport finalizat la data de: 12.12.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu