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

INDICAȚII: ***în asociere cu prednison sau prednisolon în:***

- ***tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC) la bărbaţii adulţi asimptomatici sau uşor simptomatici, după eşecul terapiei de deprivare androgenică şi la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.***
- ***tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.***

Cerere CNAS 62645/22.09.2022

PUNCTAJ: 70

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 250 mg comprimate

1.3. Cod ATC: L02BX03

1.4. Data eliberării APP: 05 Septembrie 2011

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

1.6. Tip DCI: medicament corespunzător DCI deja compensat cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum, care şi-a pierdut exclusivitatea datelor şi nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului şi/sau a certificatului de protecție suplimentară şi biosimilarul acestuia îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României.

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

Forma farmaceutică	***comprimate***
Concentraţia	***250 mg***
Calea de administrare	***orală***
Mărimea ambalajului	***cutie x 1 fl. x 120 cpr***

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat

Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	13583,92
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	113,20

1.9. Indicaţia terapeutică şi dozele de administrare conform RCP

Indicaţii : ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

• tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer*), la bărbaţii adulţi asimptomatici sau uşor simptomatici, după eşecul terapiei de deprivare androgenică şi la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic;

• tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.

Acest medicament trebuie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu o specializare corespunzătoare.

Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (patru comprimate de 250 mg) ca doză unică zilnică şi nu trebuie administrată cu alimente (vezi mai jos „Mod de administrare”). Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele creşte expunerea sistemică la abirateronă.

Mod de administrare

ZYTIGA se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie administrate ca doză unică o dată pe zi, pe stomacul gol. ZYTIGA trebuie administrat la cel puțin două ore după masă, iar alimentele nu trebuie consumate timp de cel puțin o oră după ce ați luat ZYTIGA. Comprimatele ZYTIGA trebuie înghiţite întregi, cu apă.

Monitorizare recomandată

Concentraţiile serice ale transaminazelor trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament şi, ulterior, lunar. De asemenea, trebuie monitorizate lunar tensiunea arterială, potasemia şi retenţia de lichide. Cu toate acestea, pacienţii cu risc major de insuficienţă cardiacă congestivă trebuie monitorizaţi la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament şi apoi lunar.

La pacienţii cu hipopotasemie pre-existentă sau la cei care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu ZYTIGA, trebuie avută în vedere menţinerea nivelului de potasiu al pacientului la o valoare ≥ 4,0 mM.

La pacienţii care dezvoltă toxicităţi de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid, tratamentul trebuie întrerupt şi se va institui atitudinea medicală adecvată. Tratamentul cu ZYTIGA nu trebuie reiniţiat până la remiterea simptomelor toxicităţii la Gradul 1 sau la nivelul iniţial. În cazul în care se omite o doză zilnică pentru oricare dintre ZYTIGA, prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.

Hepatotoxicitate

La pacienţii care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului (creşterea concentraţiilor alaninaminotransferazei [ALT] sau creşterea concentraţiilor aspartataminotransferazei [AST] de peste 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale [LSVN]), tratamentul trebuie întrerupt imediat. Reluarea tratamentului după revenirea testelor funcţionale hepatice la valorile iniţiale se poate face cu o doză redusă de 500 mg (două comprimate) o dată pe zi. Pentru pacienţii la care se reia tratamentul, concentraţiile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate cel puţin la interval de două săptămâni în primele trei luni şi, ulterior, lunar. În cazul în care hepatotoxicitatea reapare la doza redusă de 500 mg pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienţii dezvoltă hepatotoxicitate severă (concentraţii ale ALT sau ale AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt şi nu trebuie reluat.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară preexistentă, Clasa A conform clasificării Child-Pugh. S-a dovedit că prezenţa insuficienţei hepatice moderate (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) creşte expunerea sistemică la abiraterona de aproximativ 4 ori după administrarea pe cale orală de doze unice de 1000 mg abiraterona. Nu există date privind siguranţa clinică şi eficacitatea administrării de doze multiple de abiraterona acetat la pacienţii cu insuficienţă hepatica moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-

Pugh). Nu se pot face recomandări privind ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, administrarea ZYTIGA trebuie evaluată cu atenţie, astfel ca beneficiile să depăşească posibilele riscuri.
ZYTIGA nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă renală. Cu toate acestea, nu există experienţă clinică la pacienţii cu neoplasm de prostată şi insuficienţă renală severă. Se recomandă prudenţă la aceşti pacienţi.
Copii şi adolescenţi
Utilizarea ZYTIGA nu este indicată la copii şi adolescenţi.

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS 1353/30.07.2022 ce modifică şi completează OMS 861/2014, Anexa nr.2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea 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 a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum şi privind extinderea indicaţiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2[1]:

"2[1].) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiţionată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărei medicament de referinţă cumulativ şi-a pierdut exclusivitatea datelor şi nu mai beneficiază de protecţie în baza brevetului şi/sau a certificatului de protecţie suplimentară şi genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplineşte/ îndeplinesc condiţiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR iniţiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deţinător de autorizaţie de punere pe piaţă pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătăţii sau Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.*

**) Pct. 21 a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020".*

În acest sens, pe baza adresei CNAS nr. P5047/30.06.2022, de solicitare a evaluării medicamentului de referinţă cu DC ZYTIGA 250 mg (DCI ABIRATERONUM 250 mg), pentru care există în derulare un contract cost-volum, care şi-a pierdut exclusivitatea datelor şi nu mai beneficiază de protecţie în baza brevetului (data expirării exclusivităţii datelor – 07.09.2022), iar genericul acestuia, ABIRATERONĂ PHARMAZAC 250 mg (DCI ABIRATERONUM îndeplineşte condiţiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Direcţia Evaluare Tehnologii Medicale iniţiază procedura de evaluare conform Tabelulului nr. 9 la ordin.

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

DCI ABIRATERONUM (concentraţia 250 mg) este inclus în *HG 720/2008 republicată pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,* în SUBLISTA C - DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, 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 național de oncologie, poziția 91, având adnotarea „**1Ω”.

Prin Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1698/27.04.2022 privind modificarea si completarea anexelor nr. 1 si 2 la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 443/2022 pentru aprobarea preţurilor maximale ale medicamentelor de uz uman, valabile in România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro si furnizorii de servicii medicale şi medicamente, pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate şi/sau direcțiile de sănătate publică județene şi a municipiului București, cuprinse in Catalogul național al preţurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață in România, a preţurilor de referință generice şi a preţurilor de referință inovative, au fost aprobate nivelurile maximale de preț pentru medicamentul cu DC ABIRATERONĂ PHARMAZAC 250 mg (DCI ABIRATERONUM). Prevederile acestui act normativ se aplică începând cu data de 01.07.2022.

Tabel nr.1. Calculul costurilor terapiilor cu medicamentul generic din solicitarea CNAS

Medicament	***Ambalaj***	***PAM/ambalaj (lei)***	***PAM/UT (lei)***	***Cost anual (lei)***	***Impact bugetar (%)***
Zytiga 250 mg	Cutie x 1fl.x 120 cpr.	13.583,92	113,20	165.272	
Abirateronă Pharmazac 250 mg	Cutie x 1fl.x 120 cpr.	10.881,31	90.68	132.393	**-19,89**

PAM-preţ cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT- preţ cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică.

Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic față de medicamentul de referință, se constată faptul că costul anual al terapiei cu genericul Abirateronă Pharmazac 250 mg, generează o economie faţă de costul terapiei cu inovativul Zytiga 250 mg de **19,89% .**

Spre știință:

La data prezentei evaluări, în CANAMED sunt aprobate prețurile cu amănuntul maximale cu TVA și pentru următoarele generice: Abirateronă Zentiva 250 mg, Abirateronă Stada 250 mg, Abiraterone Accord 250 mg, Bixodalan 250 mg. Atașăm mai jos si pentru aceste generice calculul costurilor terapiilor:

Tabel nr.2. Calculul costurilor terapiilor

Medicament	**Ambalaj**	**PAM/ambalaj (lei)**	**PAM/UT (lei)**	**Cost anual (lei)**	**Impact bugetar (%)**
Abirateronă Zentiva 250 mg	Cutie x 1fl.x 120 cpr.	8854,34	73,79	107.733,4	-34,82
Abirateronă Stada 250 mg	Cutie x 1fl.x 120 cpr.	8596,68	71,64	104.594,4	-36,71
Abiraterone Accord 250 mg	Cutie x 1fl.x 120 cpr.	8596,59	71,64	104.594,4	-36,71
Bixodalan 250 mg	Cutie x 1fl.x 120 cpr.	10301,84	85,85	125.341	-24,16

Din compararea costurilor anuale ale terapiilor cu medicamentele generice față de medicamentul de referință, se constată faptul că costul anual al terapiei cu genericul Abirateronă Pharmazac 250 mg, Abirateronă Zentiva 250 mg, Abirateronă Stada 250 mg, Abiraterone Accord 250 mg, Bixodalan 250 mg generează următoarele economii faţă de costul terapiei cu inovativul Zytiga 250 mg: 34,82%, 36,71%,36,71% și respectiv 24,16%.

3. PUNCTAJUL OBŢINUT

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiţionată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ şi-au pierdut exclusivitatea datelor şi nu mai beneficiază de protecţie în baza brevetului şi/sau a certificatului de protecţie suplimentară şi genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilareleacestuia îndeplineşte/îndeplinesc condiţiile de comercializare pe teritoriul României

Criteriu	***Punctaj***
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiţionată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiţionată, care generează mai mult de 30% economii faţă de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	0
2. Punctajul obţinut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiţionată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	70*
TOTAL	***70***

*Menționăm faptul că, cele 70 de puncte au fost acordate în cazul ambelor rapoarte de evaluare ale medicamentului cu DC ZYTIGA 250 mg pentru cele 2 indicații de la punctul 1.9, care fac obiectul contractelor cost-volum încheiate în urma deciziilor ANMDMR nr. 320/20.04.2015 și nr. 567/23.06.2015 de includere condiționată în *Listă.*

4. CONCLUZIE

Recomandăm ***menținerea adnotării cu semnul „Ω" ,*** a medicamentului cu ***DCI ABIRATERONUM 250 mg*** 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, precum și a căilor de atac, în Sublista C, Secţiunea C1, P3: Programul național de oncologie,* pentru indicațiile:

„ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

• tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer), la bărbaţii adulţi asimptomatici sau uşor simptomatici, după eşecul terapiei de deprivare androgenică şi la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic;

• tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel".

Raport finalizat la data de: 18.10.2022

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