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 cancerului de prostată în stadiu metastatic CPRC, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic***

Tratamentul CPRC în stadiu metastatic, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea terapiei cu docetaxel

Data depunerii dosarului	**14.12.2020**
Numărul dosarului	**20029**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin introducerea unei noi forme farmaceutice

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: 21.09.2017

1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V. Olanda

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului [1]

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentraţie	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Suport de carton care conţine un blist. de PVC-PCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 112 compr. film. (4 compartimente x 28).

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 30.03.2021 [1]

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**13.426,33 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**479.51 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate [2]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Xtandi este indicat pentru: • tratamentul cancerului de prostată în stadiu metastatic CPRC, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic • tratamentul CPRC în stadiu metastatic, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea terapiei cu docetaxel.	Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg sau două comprimate filmate de 80 mg), administrată ca doză unică zilnică administrată 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).	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP
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*: Utilizarea enzalutamidei în indicația privind tratamentul CPRC la bărbați adulți nu prezintă relevanță la copii și adolescenți .*

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, medicamentul cu DCI Enzalutamidum este inclus în P3: Programul naţional de oncologie, din cadrul Secţiunii 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 poziționat la nr. 106 cu adnotarea specifică atât contractelor cost-volum cât și tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi care pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.[3]

În O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultima completare din data de 12.02.2021, protocolul aferent DCI Enzalutamidum este următorul [4]:

,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM*)*
**) Introdus prin O. nr. 475/308/2017 de la data de 27 aprilie 2017*

I. Indicaţii

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:
a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);
- funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate
- după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală
- pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:
a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).
b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);

- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei

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

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

IV. Posologie

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

*• **Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.***

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

*• **Mod de administrare:** enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente.*

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

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi.

Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.

Modificare doză datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2, apoi reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

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

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

a) cel puţin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, *pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase*

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase; RECIST;

Progresie clinică *(simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.*

Progresia valorii PSA *creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)*
b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;
c) decizia medicului;
d) decizia pacientului;

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.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Aplicantul a solicitat evaluarea medicamentului Xtandi 40 comprimate filmate prin procedura de adăugare în cadrul aceleiași indicații, a altei forme farmaceutice pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiei medicale.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020,

- *adăugarea reprezintă includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR pentru situaţia descrisa mai sus, trebuie îndeplinit doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1, respectiv analiza de impact financiar;*
- *analiza de impact financiar se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin;*

- *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeaşi indicaţie cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *costul terapiei reprezintă 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 populaţional ca medicamentul evaluat* [5].

Analiza de impact financiar

În tabelul următor este prezentată analiza de impact financiar aferentă terapiei cu Xtandi 40 mg comprimate filmate.

DCI	DC	Tipul de medicament în funcție de compensare	Mărimea ambalajului	Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	Costul anual al terapiei	Impactul bugetar al terapiei evaluate
Enzalutamidum	**Xtandi 40 mg capsule moi**	**Medicament compensat**	Cutie x 4 compartimente exterioare x 1 blister Al/ PVC/ PCTFE x 28 capsule moi (112 capsule moi)	**13.426,33 lei**	**479.51 lei**	**700.084,6 lei (4 x 479,51 x 365)**	**0%**
Enzalutamidum	**Xtandi 40 mg comprimate filmate**	**Medicament necompensat**	Suport de carton care conţine un blist. de PVC-PCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conţine 112 compr. film. (4 compartimente x 28)	**13.426,33 lei**	**479.51 lei**	**700.084,6 lei (4 x 479,51 x 365)**	

Conform analizei prezentate, impactul bugetar aferent terapiei evaluate este neutru.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI Enzalutamidum** indicat pentru: • ***tratamentul cancerului de prostată în stadiu metastatic CPRC, la bărbați adulți cu***

simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic

• tratamentul CPRC în stadiu metastatic, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea terapiei cu docetaxel,

întrunește criteriile de adăugare în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.* [5]

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Enzalutamidum cu adăugarea unei noi forme farmaceutice a medicamentului Xtandi.

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 30.03.2021;

2. ANMDMR, Nomenclator, RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate;

3. *HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020;*

4. *ORDIN*) emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021;*

5. ORDIN Nr. 861) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune 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 şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

Raport finalizat în data:08.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu