



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

ENZALUTAMIDUM

INDICAȚIA: NEOPLASM DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA CASTRARE

Data depunerii dosarului	03.05.2016
Număr dosar	26049

PUNCTAJ: 70



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ENZALUTAMIDUM

1.2. DC: XTANDI 40 mg

1.3 Cod ATC: neatribuit

1.4. Data eliberării APP: 21.06.2013

1.5. Detinatorul de APP: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV - OLANDA

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	capsulă moale
Concentrația	40mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 4 compartimente exterioare x 1 blister Al/PVC/PCTFE x 28 capsule moi (112 capsule moi)

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13426,33 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	119,87 RON/cps moale

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Xtandi este indicat la bărbații adulți pentru tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel	160 mg	160 mg	160 mg	până la progresia bolii

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză ca tratament al neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare (CRPCm), care a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel [1].

Datele analizate au fost obținute în urma studiului clinic AFFIRM [2], randomizat (2:1), dublu orb în care s-a comparat eficacitatea și toleranța enzalutamidei cu placebo după o procedură centralizată sau stratificată în funcție de:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- scorul ECOG: 0-1 versus 2,
- punctajul inițial obținut la întrebarea 3 (referitoare la cea mai intensă durere pe scala 0-nici o durere, 10-cea mai puternică durere) din chestionarul de evaluare a durerii (BPI): scor < 4 versus scor ≥ 4.

Obiectivul principal urmărit a fost **supraviețuirea globală (SG)** definită ca perioada de timp cuprinsă între randomizare și deces indiferent de cauză.

Secundar au fost vizate:

- 1) **supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)**, evidențiată prin antigenul specific de prostată PSA, care, conform criteriului PCWG2, reprezintă creșterea mai mare de 25% și de 2ng/ml a SPF (confirmată de două eșantioane la o distanță de peste 3 săptămâni) comparată cu cea mai mică valoare observată în timpul studiului;
- 2) **supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr)** definită după clasificarea PCWG2 ca progresia metastazelor viscerale sau a celor de la nivelul nodulilor limfatici, conform condițiilor RECIST V1.1. precum și progresia osoasă caracterizată prin apariția a cel puțin două leziuni noi;
- 3) **perioada de timp până la apariția primului eveniment la nivelul scheletului** - radioterapie sau chirurgie osoasă, fractură patologică, compresia măduvei spinale, o schimbare în tratamentul antineoplazic, conform protocolului pentru tratarea durerii osoase.

Alte obiective secundare au fost:

- I. calitatea vieții (evaluarea funcțională a terapiei neoplasmului de prostată prin chestionarul FACT-P) [3,4]; în listă erau incluse 39 de întrebări pentru 5 domenii (starea de bună sănătate fizică, socială și familială, emoțională, funcțională și subscala neoplasmului de prostată); se considera ameliorare creșterea scorului FACT-P cu cel puțin 10 puncte comparativ cu momentul inițial, după două consultații la interval de 3 săptămâni;
- II. rata SFP- au fost analizate rate de răspuns ≥ 50% și ≥ 90%;
- III. proporția pacienților la care durerea s-a redus cu cel puțin 30% în săptămâna 13 – au fost vizati pacienții care inițial au prezentat metastaze osoase, scorul durerii inițiale de cel puțin 4, durere stabilă și care consumă constant analgezice (variație < 30%).

Criterii principale de includere:

- ◆ adenocarcinom de prostată confirmat histologic sau citologic în lipsa diferențierii neuroendocrine sau a celulelor mici;
- ◆ tratament continuu cu agoniști ai eliberării hormonului luteinizant (LHRH) cu sau fără istoric de orhidectomie;
- ◆ nivel al testosteronului seric < 50 ng/dl (sau 1,7 nmol/l);
- ◆ în cazul administrării de bifosonați, terapie cu doză stabilă timp de cel puțin 4 săptămâni;
- ◆ nu mai mult de două chimioterapii anterioare dar cel puțin una cu docetaxelum;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ◆ patologie progresivă conform criteriilor PCWG2 după castrare și chimioterapie cu docetaxelum definită prin cel puțin una din situațiile următoare:
 - progresia ratei SFP în minimum 3 eșantioane la distanță de cel puțin o săptămână (inițial rata SFP trebuie să fie de cel puțin 2ng/ml);
 - progresia metastazelor viscerale sau ale nodulilor limfatici conform criteriilor RECIST;
 - progresia metastazelor osoase definită prin apariția pe scintigrafie a cel puțin două leziuni;
- ◆ scor ECOG cuprins între 0 și 2;
- ◆ speranța de viață - peste 6 luni.

Criterii de excludere:

- metastaze cerebrale sau carcinomatoză meningeală progresivă;
- neutropenie $< 1500/\text{mm}^3$; trombopenie $< 10\ 000/\text{mm}^3$; hemoglobină $< 9\ \text{g/l}$;
- bilirubina totală, ALT, AST crescute de cel puțin două ori față de limitele normale;
- creatinina sanguină $> 177\ \mu\text{mol/l}$ (2mg/dl);
- concentrația albuminei serice $< 30\ \text{g/l}$;
- istoric de neoplasm în ultimii 5 ani altul decât cancer de piele (care să nu fie melanom) tratat în ultimii 5 ani;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior perioadei de selecție; sau perspectiva utilizării unui asemenea tratament pe parcursul studiului.

Caracteristicile celor 1199 pacienți care au format populația aflată în intenție de tratament sunt prezentate în tabelul I.

Valoarea mediană a vârstei a fost 69 de ani. Majoritatea pacienților (91,5%) a prezentat o stare bună de sănătate și 51,1%, un scor Gleason inițial ≥ 8 .

În timpul unei analize intermediare specificate în protocol, efectuată după apariția a 520 decese (308 în grupul enzalutamida și 212 în grupul placebo), valoarea mediană a SG (obiectiv primar de eficacitate) a fost de 18,4 luni în grupul enzalutamidei comparativ cu 13,6 luni pentru placebo, adică o diferență absolută de 4,8 luni în favoarea enzalutamidei (HR = 0,631, 95% CI [0,53; 0,75]; $p < 0,0001$).

Valoarea mediană a PSA pentru SFP a fost 8,3 luni în grupul enzalutamidei versus 3 luni pentru placebo ceea ce înseamnă un câștig absolut de 5,3 luni în favoarea enzalutamidei ($p < 0.0001$) respectiv de 5,4 luni pentru SFP și 3,4 luni până la apariția primului eveniment scheletic.

Calitatea vieții respondenților a fost 43,2% în brațul cu enzalutamidă față de 18,3% în brațul placebo. Diferența de 24,9% a fost considerată semnificativă [95% CI: 18.8% - 30.9% ($p < 0.0001$)]. Procentul de răspuns PSA $\geq 50\%$ a fost mai mare pentru enzalutamidum comparativ cu placebo (54% versus 1,5%, $p < 0,0001$). Procentul de pacienți care a înregistrat o reducere a durerii $\geq 30\%$.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel I – Caracteristici ale pacienților randomizați

Caracteristici	Enzalutamidum (N=800)	Placebo (N=399)
Vârsta		
Medie, ani (SD)	68.8 (8.0)	68.6 (8.4)
< 65 ani n (%)	232 (29.0%)	130 (32.6%)
65-74 n (%)	369 (46.1%)	165 (41.4%)
≥ 75 ani n (%)	199 (24.9%)	104 (26.1%)
Perioada de timp de la diagnosticul inițial (luni)		
Medie, luni (SD)	86.1 (54.8)	81.9 (50.9)
Stadiu patologic al tumorii la diagnostic		
pT2	125 (15.8%)	61 (15.5%)
pT3	193 (24.4%)	101 (25.7%)
pT4	21 (2.7%)	10 (2.5%)
Necunoscut	451 (57.1%)	221 (56.2%)
Dovada progresiei		
Creșterea PSA	326 (41.0%)	164 (41.2%)
Progresie radiologică ± PSA	470 (59.0%)	234 (58.8%)
Extinderea metastazei		
Oase	730 (92.2%)	364 (91.5%)
Noduli limfatici	442 (55.8%)	219 (55.0%)
Plămâni	122 (15.4%)	59 (14.8%)
Ficat	92 (11.6%)	34 (8.5%)
Alte viscere	147 (18.6%)	70 (17.6%)
Scorul ECOG		
0	298 (37.3%)	156 (39.1%)
1	432 (54.0%)	211 (52.9%)
2	70 (8.8%)	32 (8.0%)
Durere		
(BIP-SF scor 0-3) – durere mică	574 (71.8%)	284 (71.2%)
(BIP-SF scor 4-10) – durere semnificativă	226 (28.3%)	115 (28.8%)
Tratamente anterioare		
Chirurgie	531 (66.4%)	243 (60.9%)
Radioterapie	571 (71.4%)	287 (71.9%)
Terapie hormonală	794 (99.3%)	398 (99.7%)
Chimioterapie inclusiv docetaxel	800 (100%)	399 (100%)
Timpul de la ultima doză de chimioterapie cu docetaxel		
Mediana, luni	6.1	5.8
Min-Max	(1.0; 80.0)	(0.9; 94.3)
Nr tratamente chimioterapice anterioare		
1	579 (72.4%)	296 (74.2%)
2	196 (24.5%)	95 (23.8%)
≥ 3	25 (3.1%)	8 (2.0%)
Rata medie a PSA (ng/ml) Medie (SD)	415.6 (930.8)	389.4 (1105.7)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Frecvența abandonului datorat evenimentelor adverse a fost 7,6% în grupul enzalutamidei versus 9,8% pentru placebo. 98,1% dintre pacienții tratați cu enzalutamidă au raportat cel puțin un eveniment advers comparativ cu 97,7% din grupul placebo. Cele mai des întâlnite evenimente adverse au fost:

- ✓ oboseală (33,6% enzalutamidă vs 29,1% placebo),
- ✓ greață (33,1% vs 41,9%),
- ✓ constipație (23,5% vs 27,6%),
- ✓ diaree (21,4% vs 17,5%),
- ✓ bufeuri (20,3% vs 10,3%),
- ✓ vomismente (16,3% vs 22,1%),
- ✓ anemie (14,4% vs 19%),
- ✓ dureri osoase (13,9% vs 17%),
- ✓ dureri musculare (13,6% vs 10%),
- ✓ migrene (11,6% vs 5,5%).

45,3% dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers de grad 3 sau mai mare comparativ cu 53,1% în grupul placebo:

- anemie 7,8% vs 9,5%
- oboseală 6,3% vs 7,3%,
- compresia măduvei spinale 5,8% vs 3,8%.

În urma analizei informațiilor prezentate, Comisia de Transparență a concluzionat că medicamentul cu DCI Enzalutamidum reprezintă o opțiune curativă în cancerul de prostată (patologie cu risc vital) care prezintă un raport eficacitate/reacții adverse crescut și un **beneficiu terapeutic important** ca a doua linie de tratament, după docetaxel, la pacienții diagnosticați cu tumori rezistente la castrare. Comparativ cu abirateronum, enzalutamidum prezintă un beneficiu adițional moderat (III) în indicația analizată. A fost propusă rambursarea și includerea pe lista de compensare în procent de 100%.

2.2. NICE

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost evaluat de autoritatea competentă din Marea Britanie [5]. În raport se menționează că enzalutamidum este un medicament autorizat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul neoplasmului de prostată metastazat rezistent la castrare care a înregistrat progresie în timpul sau după chimioterapia cu docetaxelum. Se menționează necesitatea ca producătorul să acorde un discount în Sistemul de Acces al Pacienților.

Comitetul de experți a recomandat compararea enzalutamidei cu abirateronum după o chimioterapie cu docetaxelum și cel mai bun tratament de susținere după două sau mai multe tratamente chimioterapice citotoxice.

În ceea ce privește utilizarea clinică și cost-eficacitatea celor două medicamente, datele disponibile au fost considerate insuficiente pentru o recomandare.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Opțiunile pentru tratamentul CPRcm sunt limitate iar enzalutamida este considerată o medicație mai avantajoasă comparativ cu abiraterona, datorită administrării orale post-prandiale și lipsei de toxicitate hepatică (demonstrată). În practica medicală curentă enzalutamida este recomandată după terapia cu abirateronă.

Unul dintre studiile clinice prezentate în raport a fost AFFIRM. Evaluatorii au constatat că aderența la tratamentul cu enzalutamidă a fost în general mare iar reacțiile adverse reversibile și ușor de contracarat deși incidența compresiei asupra măduvei spinării a fost mare în ambele brațe (nici un alt eveniment advers nu a necesitat o atenție deosebită în contextul modelului economic).

Rezultatul obținut a fost o **ameliorare statistic semnificativă a valorii mediane pentru SG_{enzalutamidum} de 4,5 luni** față de placebo și o **îmbunătățire a calității vieții** ceea ce a dus la concluzia că enzalutamida față de cea mai bună terapie de susținere este un tratament mai eficient din punct de vedere clinic.

Beneficiul enzalutamidei referitor la supraviețuire a fost mai mare pentru pacienții care au urmat un regim chimioterapic anterior (HR=0,59) și mai mică după două sau mai multe chimioterapii (HR=0,74).

Alt studiu clinic de fază III, randomizat analizat a fost COU-AA-301 în care s-au utilizat: abiraterona + prednison versus placebo + prednison pentru compararea indirectă a enzalutamidei cu abirateronum. Anterior trecerii la abirateronum pacienții au urmat cel puțin două tratamente de chimioterapie dintre care unul cu docetaxelum și ambele brațe au primit cel mai bun tratament suportiv prin: radioterapie, bifosonați, analgezice și LHRH.

Obiectivul principal urmărit a fost **SG**; secundar au fost vizate aceleași obiective ca în studiul AFFIRM.

La finalul studiului, după înregistrarea a 775 decese, valoarea mediană pentru monitorizare a fost **20,2 luni** [6] comparativ cu **15 luni** în studiul AFFIRM, $HR_{\text{abirateronum/placebo}}$ pentru SG: 0,74 (95%CI 0,64-0,86) și 0,66 (95%CI 0,58-0,76) pentru SFPr.

Comparația indirectă a fost acceptată de Comitetul de evaluare.

Analiza unor studii observaționale a demonstrat că **eficacitatea enzalutamidei scade după abirateronă** (tratamentul cu enzalutamidă reduce mai puțin concentrația PSA la pacienții tratați anterior cu abirateronă).

Concluzia raportului, actualizată ultima data în octombrie 2015, a fost că medicamentul cu DCI Enzalutamidum este **recomandat fără restricții** pentru tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la pacienții a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

2.3. SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentului (SMC) **recomandă administrarea** medicamentului Enzalutamidum ca tratament al neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, pentru pacienții a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel [7].



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele obținute în urma desfășurării studiului clinic AFFIRM au demonstrat că **enzalutamida** determină o **creștere semnificativă a SG cu 4,8 luni** comparativ cu placebo, beneficiu terapeutic considerat semnificativ; superioritatea (enzalutamidei versus placebo) a fost demonstrată pentru toate obiectivele secundare inclusiv perioada de timp (mediană) până la progresia PSA a bolii, radiologică și apariția primului eveniment de la nivelul scheletului.

Studiul a fost oprit mai devreme ca urmare a unei analize intermediare după o monitorizare de 14,4 luni (valoare mediană) ceea ce ar putea influența estimarea SG. Au fost excluși pacienții care prezentau patologii cardiovasculare semnificative acest aspect fiind o limitare a generalizării la pacienții din Scoția. Datele pentru populația care prezintă scor ECOG ≥ 2 și cea de culoare au fost limitate.

Enzalutamida poate reprezenta o alternativă a abirateronei în tratamentul CRPCm a căror boală a progresat după docetaxel, dar încadrarea în practica clinică este neclară deoarece nu există date comparative directe și foarte puțini pacienți din studiul AFFIRM au primit anterior abirateronum deci eficacitatea enzalutamidei post-abirateronum nu este cunoscută.

2.4. IQWIG

Medicamentul cu DCI Enzalutamidum a fost evaluat de autoritățile competente din Germania, raportul A13-33 s-a publicat în 28 noiembrie 2013 [8].

În raport s-a analizat beneficiul adițional prezentat de enzalutamidă comparativ cu cea mai bună terapie de susținere (BSC-Best Supportive Care) ca și comparator, pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm de prostată metastatic rezistent la castrare a căror patologie a progresat în timpul sau după terapia cu docetaxel.

Studiul care a reprezentat fundamentul evaluării a fost AFFIRM.

Concluziile raportului:

- beneficiul adițional al terapiei enzalutamidum + BSC față de BSC este **considerabil** la pacienții cu mCRPC post docetaxel,
- enzalutamida + BSC vs BSC prezintă un beneficiu terapeutic **major** pentru mCRPC care a progresat după docetaxel, fără metastaze viscerale, respectiv **considerabil** în situația confirmării metastazelor viscerale,
- referitor la criteriul „timpul până la apariția primelor complicații la nivelul scheletului” la pacienții cu vârsta < 65 ani enzalutamida produce un beneficiu suplimentar **considerabil** dar pentru cei de peste 65 ani beneficiul adițional este **minor**.

În finalul raportului se menționează că, per total, evaluarea diferă de cea a companiei solicitante care susține că rezultatele demonstrează un beneficiu **major** pentru toate criteriile.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2.5. GB-A

Rezoluția Comitetului Federal Comun publicată în februarie 2014 [9] menționează că beneficiul adițional adus de enzalutamidum este **considerabil**, conform rezultatelor aceluiași studiu clinic.

Tabel II Rezultatele obținute din studiul clinic AFFIRM

Enzalutamidă (N= 800)	BSC (N= 399)	Intervention vs. control	
Mortalitate			
Supraviețuire globală			
Mediana: 18,4 luni	13,6 luni	HR: 0,63 [95%CI: 0,53-0,75] AD: 4,8 luni	p<0,001
Morbiditate			
Perioada până la prima complicație osoasă			
Mediana: 16,7 luni	13,3 luni	HR: 0,69 [95%CI: 0,57-0,84] AD: 3,4 luni	p<0,001
Perioada de timp până la progresia durerii			
Quantila 25%: 11,0 luni	4,6 luni	HR: 0,56 [95%CI: 0,41-0,78]	p<0,001
Modificări referitoare la intensitatea durerii			
		MD:-0,99 [95%CI:- 1,29,-0,69] SMD: -0,48 [95%CI:- 0,62-0,34]	
Sănătate și calitatea vieții			
Nu au fost identificate rezultate			
Efecte adverse			
SAE			
Procent: 33,5%	38,6%	RR: 0,87 [95%CI: 0,74; 1,02]	p=0,08
Mediana timpului până la primul eveniment nu se cunoaște	7,8 luni	HR: 0,51 [95%CI: 0,42; 0,63]	p<0,001
Întreruperea tratamentului datorită reacțiilor adverse			
Procent: 16%	18,3%	RR: 0,87 [95%CI: 0,67; 1,14]	p=0,325
Evenimente Adverse Severe (CTCAE grad ≥ 3)			
Procent: 45,3%	53,1%	RR: 0,85 [95%CI: 0,76; 0,96]	p=0,009
Mediana timpului până la primul eveniment 12,6 luni	4,2 luni	RR: 0,55 [95%CI: 0,46; 0,66]	p<0,001

AD-Diferență Absolută, MD-Diferența Mediilor, SMD- Diferența Standardizată a Mediilor



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere (în 3 mai 2016) că: „...la data prezentei, nu există informații publice pentru verificarea statutului de compensare...în formatul solicitat prin Ordin....dar că acest medicament este inclus în categoria medicamentelor compensate în țările mai sus menționate”. DCI-ul Enzalutamidum, în indicația „*tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la pacienții a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel*”, este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Urologie în anul 2015, pentru pacienții diagnosticați cu neoplasmul de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare există mai multe opțiuni terapeutice în cazul pacienților diagnosticați cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel [10]:

- reinițierea tratamentului cu docetaxel, care va fi administrat intermitent, doar în cazul pacienților care au răspuns la tratamentul anterior cu docetaxel,
- abirateronum
- enzalutamidum
- cabazitaxelum.

Societatea Europeană de Oncologie recomandă pentru tratamentul neoplasmului de prostată metastazat următoarele scheme terapeutice [11]:

- în patologia avansată/metastatică: terapia de supresie androgenică ± docetaxelum (nivel de evidență I, grad de recomandare A),
- în neoplasmul de prostată rezistent la castrare
 - abirateronum sau enzalutamidum la pacienții asimptomatici sau care prezintă simptomatologie ușoară, naivi la chimioterapie (I,A); sipuleucel-T (opțiune de tratament-nivel de evidență II, grad de recomandare B)
 - radium-223 dacă apar metastaze osoase cu excepția celor viscerale (I,A),
 - reluarea terapiei cu docetaxelum (I,A),
 - abirateronum, enzalutamidum, cabazitaxelum și radium-223 neoplasm de prostată metastazat la pacienții care nu prezintă patologie viscerală (I,A).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În ghidul clinic american publicat de NCCN în anul 2015 se menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru carcinomul de prostată metastazat după terapia cu docetaxelum [12]:

- metastazele nu au tins organele interne
 - **enzalutamidum**,
 - abirateronum acetat + prednisonum,
 - radium 223 (metastaze osoase),
 - cabazitaxelum + prednisonum,
 - Sipuleucel-T,
 - includerea în studii clinice,
 - reinițierea terapiei cu docetaxel,
 - chimioterapie alternativă (mitoxantronum),
 - terapie hormonală secundară:
 - antiandrogeni,
 - ketoconazolum,
 - corticosteroizi,
 - estrogeni,
 - cel mai bun tratament de susținere

- dacă metastazele afectează organele interne:
 - **enzalutamidum**,
 - abirateronum acetat + prednisonum,
 - cabazitaxelum + prednisonum,
 - includere în studii clinice,
 - reluarea terapiei cu docetaxelum,
 - chimioterapie alternativă (mioxantronum),
 - terapie hormonală secundară:
 - antiandrogeni,
 - ketoconazolum,
 - corticosteroizi,
 - estrogeni,
 - cel mai bun tratament de susținere.

DCI Abirateronum a fost evaluat de către Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale și a primit, în anul 2015, decizie de includere condiționată de încheierea contractului cost-volum cu CNAS.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Pentru analiza costurilor solicitantul a ales drept comparator medicamentul cu DCI Abirateronum; conform Ord.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, acesta respectă definiția comparatorului. Întrucât abirateronum este supus unui contract cost-volum cu un preț mai mic decât este listat în Canamed considerăm că nu se poate realiza o comparație de preț cu acesta.

4. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE/SMC - avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP	15	
1.3 IQWIG/GB-A avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări	25	25
3. Costurile terapiei – lipsă comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	70 puncte	

5. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014 în vigoare, medicamentul cu DCI Enzalutamidum întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Enzalutamidum indicat pentru tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- HAS Commission de la Transparence avis 20 novembre 2013 Xtandi 40 mg, CT 13108, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13108_XTANDI_PIC_INS_Avis2_CT13108.pdf, accesat în mai 2016;
- Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. *Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy*. N Engl, J Med 2012;367:1187-97;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. Cella D F et al., *The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure*, Journal of Clinical Oncology, Am. Soc. of Clinical Oncology, 1993, <http://jco.ascopubs.org/content/11/3/570.abstract>, accesat în mai 2016;
4. Esper P. et al., *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument*, Urology 1997 dec.;50 (6):920-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426724>, accesat în mai 2016;
5. NICE, *Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, Technology Appraisal Guidance TA 316, publicat în 23 iulie 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316/resources/enzalutamide-for-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-82602429802693>, accesat în mai 2016;
6. Fizazi et al., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*, Lancet Oncol 2012, Oct 13 (10):983-92;
7. Scottish Medicines Consortium, *Detailed Advice Enzalutamide 40 mg soft capsules*, SMC no. 911/13, http://scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide_Xtandi_FINAL_October_2013_Amended_08.11.13.pdf, accesat în mai 2016;
8. IQWiG Reports, *Enzalutamide benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, Commissions no. A13-33, 28 Nov. 2013, https://www.iqwig.de/download/A13-33_Enzalutamide_Extract-of-dossier-assessment.pdf, accesat mai 2016;
9. GBA, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII-Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a, Enzalutamide*, http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-76/Enzalutamide_ENG.PDF, 20 February 2014, accesat mai 2016;
10. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla et al., *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology, 2015 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>, accesat în mai 2016;
11. C. Parker, S. Gillissen, A. Heidenreich & A. Horwich et al., *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69-v77, 2015, published on July 2015;
12. NCCN Prostate Cancer, version 3, 2016 <https://www.nccn.org/patients>, accesat în mai 2016.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu