



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

DCI: ABIRATERONUM

INDICAȚIE: în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic

Data depunerii dosarului

28.12.2015

Numar dosar

38157

PUNCTAJ: 70



MINISTERUL SĂNĂȚII

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: Abirateronum

1.2. DC: Zytiga 250mg

1.3 Cod ATC: L02BX03

1.4. Data eliberării APP: 5 septembrie 2011

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

1.6. Tip DCI: Nou

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

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrația	250 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon din PEID x 120 comprimate

1.8. Pret (RON) conform CANAMED-ediția aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14853,26 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	123,77 RON

^a Preturile sunt valabile până la data de 1 iulie 2016

1.9.1 Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Zytiga

Indicație terapeutică	Doza zilnică recomandată	Durata tratamentului
Zytiga este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.	Doza recomandată de abirateronum este de 1000 mg (patru comprimate de 250 mg) ca doză unică zilnică. Doza recomandată de prednison sau prednisolon este de 10 mg pe zi.	Tratamentul se administrează până la apariția simptomelor de toxicitate și/sau până la progresia bolii (conform rezultatelor studiului clinic cu protocol 302).

1.9.2. Doza zilnică medie recomandată (DDD)

Conform informațiilor existente pe site-ul WHO-ATC, pentru medicamentul cu DCI Abirateronum DDD este 1g/zi.





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. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Abirateronum și denumirea comercială Zytiga a fost evaluat de către autoritățile competente franceze în anul 2013 și în anul 2015 pentru indicația terapeutică: „în asociere cu prednison sau prednisolon, se administrează în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic,,.

Rapoartele au fost publicate pe site-ul oficial francez în 22.11.2013 și respectiv în 07.07.2015. Cele două rapoarte au analizat rezultatele de eficacitate și siguranță provenite dintr-un singur studiu clinic, studiul clinic cu protocol COU-AA-302.

Ambele rapoarte prezintă un **beneficiu terapeutic important** și respectiv un *beneficiu terapeutic adițional minor* pentru abirateronum. În cel de-al doilea raport, care cuprinde reevaluarea beneficiului terapeutic adițional pentru abirateronum, se precizează că atât abirateronum cât și enzalutamidum reprezintă terapii de primă intenție în neoplasmul de prostată metastatic rezistent la castrare, după eșecul terapiei de privare de androgeni și în situația în care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Studiul clinic analizat în cele două rapoarte, a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb care a comparat eficacitatea și siguranța administrării asocierii dintre abirateronum, prednison sau prednisolon cu asocierea dintre placebo, prednison sau prednisolon la pacienții diagnosticați cu neoplasm metastatic rezistent la castrare, asimptomatic sau ușor simptomatic, la pacienții care nu au primit tratament chimioterapic [1].

Obiectivele principale ale studiului au fost:

1. supraviețuirea fără progresia radiologică
2. supraviețuirea globală.

Supraviețuirea fără progresia radiologică a fost definită ca fiind intervalul de timp cuprins între data începerii randomizării și prima constatare a progresiei radiologice a bolii sau a decesului.

Supraviețuirea globală a fost definită ca fiind intervalul de timp cuprins între data începerii randomizării și data constatării decesului, indiferent de cauză.

Progresia radiologică a bolii a fost definită, conform criteriilor PCWG2 (scanare osoasă) sau RECIST modificat (CT-scan sau RMN) respectiv:

- progresie a bolii observată scintigrafic evidențiind leziuni noi confirmate printr-o a doua scintigrafie (criterii PCWG2)





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

- progresie a bolii în țesuturile moi, conform criteriilor modificate RECIST sau constatată utilizând CT sau RMN.

Obiectivele secundare au fost:

1. intervalul de timp până la administrarea unui tratament cu opiacee, definit ca perioada între data începerii randomizării și data utilizării unui opioid pentru tratamentul durerii din cancer;
2. intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice, definit ca perioada între data începerii randomizării și data administrării chimioterapiei citotoxice pentru cancerul de prostată;
3. intervalul de timp până la deteriorarea statusului de performanță ECOG, definit ca perioada cuprinsă între data începerii randomizării și data la care scorul ECOG PS s-a deteriorat cu cel puțin 1 punct/grad; aprecierea intervalului de timp până la apariția deteriorării confirmate prin evaluarea statusului de performanță ECOG, a făcut obiectul unei analize post-hoc
4. intervalul de timp până la progresia PSA definit ca perioada dintre data începerii randomizării și data creșterii valorii PSA conform criteriilor PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2);
5. rata de răspuns la tratament în funcție de nivelul PSA (evaluat conform criteriilor PCWG2), definit ca procentul de pacienți care prezintă o scădere a PSA cu cel puțin 50%, comparativ cu nivelul PSA prezentat la includerea în studiu
6. rata de răspuns obiectiv definit ca procentul de pacienți care prezintă un răspuns obiectiv (adică un răspuns complet sau răspuns parțial obținut utilizând scanarea CT sau RMN)
7. durata răspunsului la tratament, definit ca intervalul de timp între data înregistrării răspunsului la tratament și data înregistrării progresiei bolii neoplazice utilizând scanarea CT sau RMN
8. intervalul de timp până la creșterea nevoii de administrare a analgezicelor, definit ca perioada dintre data începerii randomizării și data la care s-a înregistrat o creștere de $\geq 30\%$ a scorului de utilizare a analgezicelor pe un interval de peste 4 săptămâni
9. calitatea vieții evaluată utilizând o scală ce apreciază statusul funcțional al pacientului afectat de cancerul de prostată: FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) și chestionarul de evaluare a calității vieții (BPI-SF)
10. siguranța și tolerabilitatea pacienților la administrarea medicamentelor investigate.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 într-unul din următoarele două grupuri:

1. grupul tratat cu abirateronum: pacienții au primit 1000mg/zi abirateronum (4cp/zi) + 5mg prednison sau prednisolone de 2X/zi, timp de 28 de zile
2. grupul tratat cu placebo: pacienții au primit 4cp/zi de placebo+5mg prednison sau prednisolon de 2X/zi, timp de 28 de zile.

În general, tratamentul investigat a fost administrat până la progresia radiologică confirmată a bolii.



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

Totuși,

- pentru situația în care a existat progresie radiologică, însă nu a existat progresia clinică evidentă a bolii metastatice și nici un alt tratament nu a fost indicat pentru a fi administrat, pacientului i s-a recomandat continuarea tratamentului investigat, cu aprobarea investigatorului principal;
- pentru situația în care a existat progresia clinică evidentă a bolii metastatice, dar fără progresia radiologică a bolii, s-a recomandat întreruperea administrării medicamentului investigat și administrarea terapiei standard disponibile.

Progresia clinică evidentă a bolii metastatice a fost definită ca:

- prezența durerii din cancer care necesită tratament cu morfină (administrarea de morfină pe cale orală pentru mai mult de 3 săptămâni, sau administrarea morfinei parenterale pentru mai mult de 7 zile); în această situație, investigatorul principal poate evalua necesitatea introducerii chimioterapiei citotoxice;
- necesitatea administrării imediate a chimioterapiei citotoxice sau a radioterapiei, sau inițierea unei intervenții chirurgicale datorită complicațiilor neoplazice (chiar în absența progresiei radiologice a bolii)
- deteriorarea statusului de performanță ECOG (grad ≥ 3); pacienții care prezintă un status de performanță deteriorat ECOG de grad 2, trebuie evaluați în vederea inițierii chimioterapiei.

Criteriile de includere în studiu au fost:

1. pacienți peste 18 ani
2. pacienți diagnosticați cu adenocarcinom de prostată în stadiu metastatic, confirmat histologic sau citologic (cu excepția metastazelor hepatice, viscerale sau cerebrale)
3. pacienți care prezintă progresie tumorală documentată fie printr-un nivel crescut de PSA (fie conform criteriilor PCWG2) fie utilizând criteriile radiologice RECIST
4. pacienți care au primit anterior tratament cu anti-androgeni și s-a înregistrat progresia bolii postadministrare de anti-androgeni
5. pacienți care prezintă status de performanță ECOG 0 sau 1
6. pacienți cu castrare medicală sau chirurgicală care au un nivel de testosteron $< 50\text{ng/dL}$
7. pacienți asimptomatici sau ușor simptomatici, evaluați în funcție de scorul Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), de agravare a durerii în ultimele 24 de ore (un scor de 0-1 în a fost considerat asimptomatic, iar un scor de 2-3 a fost considerat ușor simptomatic).

Criterii de non-includere au fost:

1. administrarea anterioară de chimioterapie citotoxică sau de tratamente biologice



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. administrarea de ketoconazol pe o perioadă mai mare de 7 zile
3. prezența metastazelor cerebrale, viscerale sau hepatice
4. utilizarea de analgezice opiacee de tipul codeinei, sau dextropropoxifen, pentru durerea determinată de cancer.

Rezultatele studiului au evidențiat următoarele (conform primului raport de evaluare):

- 1088 pacienți au fost randomizați și au constituit populația în intenție de tratament (ITT);
- din 1088 pacienți, 546 au fost incluși în grupul cu abirateronum, iar 542 au fost incluși în grupul cu placebo;
- din 1088 pacienți, 4 pacienți din grupul cu abirateronum și 2 pacienți din grupul cu placebo nu au mai primit tratamentele investigate și au fost excluși din analiza siguranței administrării medicamentelor la populația din studiu (în analiza siguranței au fost incluși 1082 de pacienți, dintre care 542 de pacienți au fost incluși în grupul cu abirateronum, iar 540 în grupul cu placebo);
- mediana vârstei pacienților din studiu a fost de 70 de ani; 32% au fost pacienți cu vârste \geq de 75 ani;
- peste 81,4% dintre pacienți au prezentat metastaze osoase; 50% dintre pacienți au avut doar metastaze osoase și 19% dintre pacienți au avut numai metastaze ale țesuturilor moi sau afectare a ganglionilor limfatici;
- 26% dintre pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați inițial cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic
- 62% dintre pacienții randomizați au prezentat un scor Gleason ≥ 8 , la includere
- conform analizei principale, mediana supraviețuirii fără progresia bolii confirmată radiologic, pentru grupul tratat cu abirateronum nu a fost atinsă, însă pentru grupul tratat cu placebo, aceasta a fost de 8,3 luni (HR = 0.425 (95% CI: [0.347; 0.522]); $p < 0.0001$)
- conform analizei secundare, mediana supraviețuirii fără progresia bolii confirmată radiologic, pentru grupul tratat cu abirateronum a fost de 16,5 luni, iar pentru grupul tratat cu placebo a fost de 8,3 luni (HR = 0.530, 95% CI: [0.451; 0.623]; $p < 0.0001$), existând o diferență între cele două grupuri (abirateronum vs.placebo) de 8,2 luni
- conform celei de-a treia analize efectuate, mediana supraviețuirii globale a fost de 35,3 luni pentru grupul tratat cu abirateronum și respectiv de 30,1 luni, pentru grupul tratat cu placebo ($p = 0.0151$)
- mediana timpului necesar pentru începerea tratamentului chimioterapic a fost de 25,2 luni sub tratament cu abirateronum și de 16,8 luni, sub tratament cu placebo (HR =0.580; 95% CI: [0.487; 0.691], $p < 0.0001$)



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

- mediana timpului necesar pentru începerea tratamentului cu opioide nu a fost atinsă, sub abirateronum dar a fost de 23,7 luni, sub tratament cu placebo HR= 0.686; 95% CI: [0.566; 0.833], p = 0.0001)
- cele mai frecvente evenimente adverse de grad 3 sau 4, observate în grupul tratat cu abirateronum versus grupul tratat cu placebo, au fost:
 - ✓ hipertensiune arterială (4% vs. 3%)
 - ✓ dorsalgii (3% vs. 4%)
 - ✓ creșterea alanin amino-transferazei (5,4% vs. 0,7%)
 - ✓ creșterea aspartat amino-transferazei (3% vs. 0,9%).
- frecvența întreruperii tratamentului cu abirateronum datorită evenimentelor adverse a fost de 7,4 % versus 5,4% în grupul cu placebo
- frecvența întreruperii tratamentului cu abirateronum, datorită hepatotoxicității a fost de 2,2%, versus 0,2% în grupul tratat cu placebo.

Rezultatele analizei finale a supraviețuirii globale evaluată pe o perioadă de 49,2 luni și efectuată după constatarea a 741 de decese (conform celui de-al doilea raport de evaluare a medicamentului abirateronum publicat pe site-ul oficial al autorităților de reglementare franceze la data 7 iulie 2015) sunt prezentate în tabelul următor [2]:

Tabel 1 Analiza finală a supraviețuirii globale, conform rezultatelor studiului clinic cu protocol COU-AA-302

	Abirateronum (+prednison/prednisolon) n=546	Placebo (+prednison/prednisolon) n=542	p
Supraviețuirea globală Decese, n(%)	354 (65%)	387 (71%)	
Mediana supraviețuirii globale (luni) [IC95%]	34,7 [32,72 ; 36,80]	30,3 [28,65 ; 33,28]	
HR [IC95%]	0,806 [0,697 ; 0,931]		= 0,0033 (S)
Mediana intervalului de timp până la creșterea nevoii de administrare a analgezicelor (luni)	33,4	23,4	
HR [IC95%]	0,721 [0,614 ; 0,846]		<0,0001

Analiza noilor date prezentate de solicitant, conform celui de-al doilea raport de evaluare publicat, nu a modificat concluziile Comisiei de Transparență, privind raportul beneficiu/risc prezentat de abirateronum în asociere cu prednison sau prednisolon când este administrat ca tratament al neoplasmului de prostată



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

metastatic, la pacienții adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Menționăm că doar primul raport HAS (CT 12826) a fost depus de solicitant pe suport de hârtie și în varianta electronică.

2.2. NICE

Grupul de Experți din cadrul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie **recomandă** administrarea medicamentului cu DCI Abirateronum (TA 387/27 aprilie 2016) în combinație cu prednisonul sau prednisolonul ca opțiune pentru tratarea cancerului de prostată metastatic, la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic [3]. Această recomandare este aplicabilă doar în situația în care compania reduce costul medicamentului abirateronum din luna a 11-a până la sfârșitul tratamentului, pentru persoanele care urmează această terapie mai mult de 10 luni.

În raport se menționează că în practica clinică din Marea Britanie există un număr limitat de opțiuni terapeutice pentru pacienții adulți asimptomatici sau ușor simptomatici cu neoplasm de prostată metastatic, după eșecul terapiei de privare de androgeni, acestea fiind reprezentate de:

- ❖ abirateronum,
- ❖ enzalutamidum,
- ❖ corticosteroizi (prednison, dexametazonă)
- ❖ docetaxel.

În practica clinică din Marea Britanie administrarea de abirateronum a fost rezervată și pentru cazurile în care pacienților nu li se poate administra chimioterapie sau aceștia nu doresc să urmeze tratament chimioterapic. Chimioterapia cu docetaxel este indicată unei anumite categorii de pacienți:

- a căror boală progresa rapid,
- care îndeplinesc criteriile de administrare a chimioterapiei
- care prezintă statusul de performanță ECOG 0 sau 1

și este însoțită de apariția unor efecte adverse care afectează foarte mult calitatea vieții pacienților.

Deteriorarea calității vieții este motivul pentru care unii pacienți refuză tratamentul chimioterapic preferând să șunteze efectul debilitant cauzat de acest tratament, chiar dacă absența terapiei le grăbește decesul.

În acest context, prezența alternativelor terapeutice care amână inițierea chimioterapiei, precum este abirateronum, devine foarte importantă.

Eficacitatea administrării abirateronum în asociere cu prednison sau predisolon pacienților asimptomatici sau ușor simptomatici, cu neoplasm metastatic de prostată, naivi la chimioterapie și cu eșec la terapia de privare de androgeni, a fost evaluată comparativ cu administrarea de prednison sau



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

prednisolon, pe baza rezultatelor studiului clinic cu protocol COU-AA-302 (studiul a fost descris la punctul 2.1.). În urma evaluării eficacității, concluziile experților din cadrul institutului britanic au fost următoarele:

- ✓ studiul reflectă practica medicală oncologică desfășurată în Marea Britanie
- ✓ abirateronum întârzie progresia bolii metastatice și îmbunătățește supraviețuirea globală, comparativ cu placebo
- ✓ există unele incertitudini privind extinderea beneficiul terapeutic adus de abirateronum comparativ cu placebo, pacienților cu neoplasm metastatic de prostată, deoarece studiul a fost modificat pe parcursul desfășurării lui, din studiu dublu-orb a ajuns un studiu deschis, pacienții de pe brațul cu placebo au putut trece pe brațul cu abirateronum și în plus, pacienții din ambele grupuri (abirateronum/placebo) au primit tratamente ulterioare care nu au fost disponibile în NHS.

Analiza cost-eficacitate prezentată de solicitant a fost validată de către experții din cadrul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie și a stat la baza deciziei de rambursare a medicamentului abirateronum pentru indicația menționată mai sus.

Menționăm că raportul NICE nu a fost depus de solicitant la dosar.

2.3. SMC

Medicamentul cu DCI abirateronum a fost recomandat de Consorțiul Scoțian al Medicamentelor pentru a fi utilizat **fără restricții, ca terapie** în asocieră cu prednison sau prednisolon pentru neoplasmul de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (raportul cu nr. 873/13)[4].

Eficacitatea și siguranța în administrare a abirateronum pacienților cu neoplasm metastatic de prostată au fost analizate pe baza rezultatelor studiului clinic cu protocol COA-AA-302. Acest studiu a fost descris la punctul 2.1. Pacienții randomizați în studiu au primit medicamentele investigate până la progresia bolii, sau apariția toxicității inacceptabile sau la dorința pacientului de a întrerupe tratamentul administrat.

Analiza primară a datelor obținute în decembrie 2010 a relevat că procentul de evenimente adverse raportat în grupul tratat cu abirateronum a fost de 28% (150/546), iar în grupul tratat cu placebo a fost de 46% (251/542); mediana supraviețuirii fără progresia bolii nu a putut fi estimată în grupul tratat cu abirateronum, în timp ce în grupul tratat cu placebo, aceasta a fost 8,3 luni (HR=0,43, p<0,001);

Analiza datelor obținute în mai 2012, a arătat că procentul de evenimente adverse raportat în grupul tratat cu abirateronum a fost de 54% (292/546), iar în grupul tratat cu placebo a fost de 65% (352/542); mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 16,5 luni în grupul care a primit abirateronum și respectiv de 8,2 luni în grupul tratat cu placebo (HR 0,52, p<0,0001).





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 urma analizei datelor obținute în decembrie 2011, Comitetul științific de monitorizare a siguranței administrării medicamentelor investigate a recomandat dezvăluirea identității medicamentelor administrate în studiu. Această recomandare s-a concretizat în 7 mai 2012. Ca urmare, o parte din pacienții care au primit placebo au trecut pe brațul cu abirateronum. Procentul acestor pacienți la momentul celei de-a treia analize intermediare a fost <1%, iar la momentul analizei finale a fost 17%.

Pacienților randomizați fie în grupul cu placebo, fie în grupul cu abirateronum li s-a permis administrarea unor tratamente ulterioare precum: docetaxel, cabazitaxel, enzalutamidă.

La momentul efectuării analizei finale a rezultatelor studiului, 57% dintre pacienții care au primit abirateronum au primit tratament cu docetaxel, iar 61% dintre pacienții care au primit placebo au primit docetaxel, 18% dintre pacienții cărora li s-a administrat abirateronum au primit cabazitaxel, iar 19% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au primit cabazitaxel, 16 % dintre pacienții cu abirateronum au primit enzalutamidă versus 10% dintre pacienții cu placebo.

Rezultatele privind supraviețuirea globală obținută sub tratament cu abirateronum versus placebo sunt descrise mai jos.

TABEL 2: Analizele intermediare și finale asupra supraviețuirii globale provenite din studiul clinic cu protocol COU-AA-302

	Acetat de abirateronum n=546	Placebo n=542
Analiza intermediară secundară a datelor obținute până în decembrie 2011, mediana perioadei de supraveghere fiind de 22,2 luni		
Mediana supraviețuirii globale (luni)	nu a fost atinsă	27,2
Evenimente adverse; % (n/N)	27% (147/546)	34% (186/542)
Rata de hazard; 95% CI; valoarea p	0,75; 95% CI: 0,61→0,93;p=0,01	
A treia analiza intermediară a datelor obținute până în mai 2012, mediana perioadei de supraveghere fiind de 27,1 luni		
Mediana supraviețuirii globale (luni)	35,3	30,1
Evenimente adverse; % (n/N)	37 % (200/546)	43% (234/542)
Rata de hazard; 95% CI; valoarea p	0,79; 95% CI: 0,66→0,96;p=0,0151	
Analiza finală a datelor obținute până în martie 2014, mediana perioadei de supraveghere fiind de 49,2 luni		
Mediana supraviețuirii globale (luni)	34,7	30,3
Evenimente adverse; % (n/N)	65% (354/546)	71% (387/542)
Rata de hazard; 95% CI; valoarea p	0,81; 95% CI: 0,70→0,93;p=0,003	



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 obiectivelor secundare conform celei de-a treia analize intermediare efectuate cu datele obținute până în mai 2012 este prezentată în tabelul următor.

TABEL 3: Rezultatele obținute privind atingerea obiectivelor secundare conform celei de-a treia analize intermediare efectuată pentru studiul clinic cu protocol COU-AA-302

	Acetat de abirateronum n=546	Placebo n=542
Mediana timpului de administrare a opioidelor pentru ameliorarea durerii determinată de cancer		
Mediana, luni	nu a fost atinsă	23,7 luni
Rata de hazard; 95%CI; valoarea p	0,71; 95% CI: 0,59-0,85; p=0,0002	
Mediana timpului de inițiere a chimioterapiei		
Mediana, luni	26,5 luni	16,8 luni
Rata de hazard; 95%CI; valoarea p	0,61; 95% CI: 0,51-0,72; p<0,0001	
Mediana timpului de deteriorare a scorului ECOG		
Mediana, luni	12,3 luni	10,9 luni
Rata de hazard; 95%CI; valoarea p	0,83; 95% CI: 0,72-0,94; p=0,005	
Mediana timpului de progresia a PSA		
Mediana, luni	11,1 luni	5,6 luni
Rata de hazard; 95%CI; valoarea p	0,50; 95% CI: 0,43-0,58; p<0,0001	

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PSA=prostata specific antigen;CI=interval de încredere

Analiza finală a datelor obținute a relevat că mediana timpului de inițiere a terapiei cu opioide a fost de 33,4 luni pentru grupul cu abirateronum și respectiv de 23, 4 luni pentru grupul cu placebo: HR=0,72, 95% CI:0,61-0,85, p<0,0001.

A treia analiză intermediară efectuată (având datele obținute în mai 2012) a arătat că terapia cu abirateronum influențează semnificativ calitatea vieții pacienților cu neoplasm metastatic de prostată, comparativ cu placebo. Mediana timpului de degradare a statusului funcțional (calității vieții) al pacienților a fost de 12,7 luni în grupul cu abirateronum versus 8,3 luni în grupul tratat cu placebo (HR=0,79, p=0,005). Calitatea vieții pacienților fost evaluată cu ajutorul chestionarului FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate). Degradarea statusului funcțional a fost definit ca o reducere de ≥ 10 puncte pe scala FACT-P (gradare 0 la 156 puncte, scorul mare indicând cea mai bună calitate a vieții).

Influențarea durerii prin medicația administrată în timpul studiului a fost evaluată cu ajutorul scalei BPI-SF. Rezultatele analizei intermediare (a treia analiză efectuată) au arătat o creștere nesemnificativă statistic a timpului în care se intensifică durerea datorată neoplasmului metastazant, sub tratament cu abirateronum, comparativ cu placebo. Mediana timpului de intensificare a durerii a fost de 26,7 luni în grupul cu abirateronum, versus 18,4 luni, sub placebo (HR=0,83, p=0,061).



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

Analiza datelor obținute în mai 2012 a relevat că procentul de pacienți tratați cu abirateronum care au raportat un eveniment advers a fost 99% (538/542) și respectiv 97% (524/540) în grupul cu placebo. 49% (267/542) dintre pacienții tratați cu abirateronum au prezentat un eveniment advers de grad 3 sau 4 și respectiv 44% (235/540) dintre pacienții care au primit placebo. 35% (188/542) dintre pacienții tratați cu abirateronum au raportat evenimente adverse grave, versus 27% (146/540) pacienți care au primit placebo. 11% (58/542) dintre pacienții cu abirateronum au întrerupt medicația de studiu și respectiv 10% (53/540) dintre pacienții care au primit placebo.

Evenimentele adverse raportate de $\geq 15\%$ pacienți din fiecare grup de tratament (abirateronum versus placebo) au fost:

- fatigabilitatea (40% versus 35%)
- dursalgii (33% versus 33%)
- artralгии (29% versus 24%)
- edeme periferice (26% versus 21%)
- greață (24% versus 23%)
- constipație (24% versus 20%)
- diaree (23% versus 18%)
- hipertensiune (22% versus 14%)
- dureri osoase (21% versus 19%)
- hipokaliemie (17% versus 13%)
- dureri ale extremităților (17% versus 16%)
- dureri musculare (16% versus 15%)
- insomnie (15% versus 12%)
- spasme musculare (14% versus 21%).

Evenimentele adverse asociate cu excesul de mineralocorticoizi a fost raportate de un procent mai mare de pacienți care au primit abirateronum, comparativ cu placebo:

- hipertensiune (orice grad, 22% versus 14%)
- hipokaliemie (orice grad, 17% versus 13%)
- edeme (orice grad, 29% versus 24%).

Evenimente adverse care au condus la deces au fost raportate la 6 pacienți, în ambele grupuri de tratament.

Rezultatele analizei intermediare în privința evenimentelor adverse au fost similare cu cele din analiza finală.

Analiza farmaco-economică prezentată în cadrul acestui raport a fost validată de către experții scoțieni, și coroborată cu analiza datelor de eficacitate și siguranță au condus la recomandarea de rambursare a medicamentului abirateronum pentru indicația precizată mai sus. În raport se menționează că prețul terapiei cu enzalutamidum este similar celui al terapiei cu abirateronum și prednison.



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

Menționăm că raportul SMC a fost depus de solicitant pe suport de hârtie și în varianta electronică.

2.4. IQWIG/GB-A

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI abirateronum cu indicația „*în asociere cu prednison sau prednisolon, se administrează în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic,*„[5].

Raportul datat 11.04.2013 cuprinde evaluarea beneficiului terapeutic prezentat de abirateronum comparativ cu placebo, la pacienții care au continuat terapia de deprivare de androgeni pe baza rezultatelor studiului clinic cu protocol COU-AA-302. Acest studiu a fost detaliat la punctul 2.1. din acest raport.

Evaluarea realizată de experții germani a evidențiat următoarele aspecte:

- existența unui risc scăzut de eroare bias, la nivel de studiu, precum și la nivel de obiectiv principal: supraviețuirea globală și respectiv de obiectiv secundar: durerea severă cauzată de cancer;
- analiza evenimentelor adverse a relevat existența unui risc crescut de eroare bias;
- abirateronum a determinat creșterea semnificativ statistică a supraviețuirii globale, comparativ cu placebo (mediana supraviețuirii globale exprimată în luni pentru grupul de pacienți care a primit abirateronum+ prednison+ terapie de deprivare de androgeni vs. grupul de pacienți care a primit placebo + prednison+ terapie de deprivare de androgeni: 35,3 vs. 30,1; HR [95% CI]=0,79 [0,66;0,96]; valoarea p=0,015);
- tratamentul cu abirateronum a determinat o prelungire semnificativ statistică a timpului până la administrarea terapiei cu opioide (administrarea opioidelor s-a efectuat în scopul ameliorării severității durerii cauzată de neoplasmul metastazant); timpul până la administrarea terapiei cu opioide pentru grupul care a primit terapie cu abirateronum+ prednison+ terapie de deprivare de androgeni vs. timpul până la administrarea terapiei cu opioide pentru grupul care a primit terapie cu placebo + prednison+ terapie de deprivare de androgeni a fost: 14,8 vs 12; HR [95% CI]=0,71 [0,59;085]; valoarea p<0,001;
- influențarea calității vieții prin administrarea medicamentelor investigate (abirateronum + prednison + terapie de deprivare de androgeni vs. placebo + prednison + terapie de deprivare de androgeni) nu a putut fi apreciată datorită lipsei de informații corespunzătoare depuse de către aplicant;
- nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupul de pacienți cu abirateronum și cel cu placebo, în privința evenimentelor adverse severe (CTCAE grad 3 sau 4), procentul de pacienți din grupul abirateronum + prednison + terapie de deprivare de androgeni care au prezentat



MINISTERUL SĂNĂȚII

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

evenimente adverse severe fiind 18,1%, iar procentul de pacienți din grupul placebo + prednison + terapie de deprivare de androgeni a fost 17%; RR [95% CI]= 1,06 [0,82;1,37]; p=0,652;

- nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupurile de pacienți tratați cu abirateronum sau placebo, în privința întreruperii tratamentului investigat datorită apariției evenimentelor adverse severe (58 din 542 de pacienți din grupul cu abirateronum au întrerupt tratamentul cu abirateronum iar 53, din 540 de pacienți din grupul cu placebo, au întrerupt tratamentul cu placebo; raportul denistate/incidență IDR [95% CI]=0,77 [0,53;1,11]; p=0,160);
- nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de pacienți în privința apariției sau agravării insuficienței cardiace sau a bolii cardiace ischemice.

TABEL 4: Cele mai frecvente ($\geq 1\%$ în cel puțin un braț de tratament) evenimente adverse severe apărute la 3 luni de la inițierea terapiei cu abirateronum sau placebo

Evenimente adverse severe (CTCAE grad 3 și 4)	Abirateronum + Prednison + Terapie de deprivare de androgeni N=542 Nr. de pacienți care au prezentat un eveniment advers, n(%)	Placebo + Prednison + Terapie de deprivare de androgeni N=540 Nr. de pacienți care au prezentat un eveniment advers, n (%)
creșterea alanin-aminotransferază	23 (4,2%)	1 (0,2%)
creșterea aspartat -aminotransferază	11 (2%)	2 (0,4%)
hiperglicemie	7 (1,3%)	4(0,7%)
hiponatremie	5(0,9%)	6(1,1%)
hipertensiune	7 (1,3%)	10 (1,9%)

În urma analizei rezultatelor studiului clinic cu protocol COU-AA-302, experții germani au concluzionat că pentru pacienții adulți diagnosticați cu neoplasm de prostată metastatic rezistent la castrare, asimptomatici sau ușor simptomatici, naivi la chimioterapie, care au continuat terapia de deprivare de androgeni,

- ❖ administrarea de abirateronum aduce un beneficiu terapeutic minor ceea ce privește creșterea supraviețuirii globale, comparativ cu placebo.
- ❖ administrarea de abirateronum aduce un beneficiu terapeutic considerabil, comparativ cu placebo, în ceea ce privește prelungirea timpului până la administrarea terapiei cu opioide.
- ❖ există un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil adus de abirateronum versus placebo.

În acest raport se precizează că analiza Comitetului Federal Comun din Germania va fi hotărâtoare în aprecierea existenței beneficiului adițional adus de abirateronum, comparativ cu placebo pentru categoria de pacienți prezentată mai sus.

Menționăm că solicitantul a depus raportul IQWiG pe suport electronic.





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

Comitetul Federal Comun din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare al medicamentului abirateronum administrat ca terapie pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm de prostată metastatic rezistent la castrare, asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic [6]. Raportul datat 4 iulie 2013, prezintă următoarele concluzii privind cost-eficacitatea, având la bază rezultatele provenite din studiul clinic cu protocol COU-AA-302:

1. administrarea de abirateronum + prednison + terapie de deprivare de androgeni a determinat scăderea semnificativă statistic a mortalității pacienților din studiu, comparativ cu administrarea de placebo+ prednison + terapie de deprivare de androgeni
2. administrarea de abirateronum + prednison + terapie de deprivare de androgeni a determinat prelungirea timpului de administrare a medicației opioide pentru combaterea durerii cauzată de cancer, comparativ cu administrarea de placebo+ prednison + terapie de deprivare de androgeni
3. administrarea de abirateronum + prednison + terapie de deprivare de androgeni a scăzut semnificativ statistic severitatea durerii pe 24 de ore, comparativ cu efectul obținut în urma administrării de placebo+ prednison + terapie de deprivare de androgeni
4. administrarea de abirateronum + prednison + terapie de deprivare de androgeni a ameliorat semnificativ statistic calitatea vieții pacienților, comparativ cu efectul obținut postadministrare de placebo+ prednison + terapie de deprivare de androgeni
5. rata globală de evenimente adverse a fost semnificativ statistic mai mare în grupul ce a primit abirateronum comparativ cu cel care a primit placebo
6. rata globală de evenimente adverse severe (fără decese) a fost semnificativ statistic mai mare în grupul ce a primit abirateronum comparativ cu cel care a primit placebo
7. rata evenimentelor adverse severe (CTCAE grad 3 și 4) înregistrată în grupul de pacienți care a primit abirateronum nu a fost semnificativ statistic diferită de cea observată în grupul care a primit placebo
8. rata evenimentelor adverse care au cauzat decesul pacienților obținută în grupul care a primit abirateronum nu a fost semnificativ statistic diferită de cea observată în grupul care a primit placebo
9. ratele de întrerupere a tratamentului cu abirateronum sau placebo în urma apariției sau agravării evenimentelor adverse, a fost nesemnificativă statistic între cele două grupuri de pacienți
10. costul terapiei anuale cu abirateronum + prednison + analogi LHRH versus costul terapiei anuale cu analogi LHRH + bicalutamidă/flutamidă (pentru asigurarea blocadei maxime androgenice) este semnificativ mai mare.

Precizăm că solicitantul a depus raportul G-BA pe suport electronic și pe suport de hârtie.





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 ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de solicitant (formularul de cerere și declarația pe propria răspundere), abirateronum este rambursat în 16 țări ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL NEOPLASMULUI DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA CASTRARE, DUPĂ EȘECUL TERAPIEI DE PRIVARE DE ANDROGENI ȘI ÎN SITUAȚIA ÎN CARE CHIMIOTERAPIA NU ESTE ÎNCĂ INDICATĂ DIN PUNCT DE VEDERE CLINIC

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Urologie în anul 2016, pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic, care prezintă eșec la terapia hormonală și care au simptomatologie ușoară sau absentă, sunt următoarele [7]:

❖ pentru pacienții cu status de performanță ECOG 0 sau 1, fără metastaze viscerale

✚ **tratament de primă linie:**

- Abirateronum (grad de recomandare A),
- Sipuleucel-T (grad de recomandare A),
- Enzalutamidum (grad de recomandare A),
- Docetaxelum (grad de recomandare A);

✚ **tratament de linia a doua** (selectat în funcție de tratamentul anterior):

- Docetaxelum,
- Abirateronum,
- Enzalutamidum,
- Cabazitaxelum,
- Radium 223;

❖ pentru pacienții cu status de performanță ECOG 2+

✚ monitorizare

✚ terapie cu anti-androgeni.

Societatea Europeană de Oncologie recomandă, conform ghidului publicat în 2015, pentru tratamentul neoplasmului de prostată metastazat următoarele scheme terapeutice [8]:

- ❖ pentru pacienții care nu au primit tratament hormonal, se recomandă tratament cu antiandrogeni
- ❖ pentru pacienții care **prezintă rezistență la terapia hormonală**, se recomandă unul din următoarele medicamente ca **tratament de primă linie:**
 - Abirateronum



MINISTERUL SĂNĂȚII

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

- Docetaxelum
- Enzalutamidum
- Radium-223
- Sipuleucel T

❖ pentru pacienții care **prezintă rezistență la terapia hormonală**, se recomandă unul din următoarele medicamente ca **tratament de a doua linie**:

- Abirateronum
- Cabazitaxelum
- Enzalutamidum
- Radium-223.

Abirateronum și enzalutamidum sunt recomandate pentru situațiile în care pacienții sunt naivi la chimioterapie și sunt fie simptomatici fie ușor simptomatici și (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Radium 223 este recomandat în cazurile în care pacienții prezintă predominant metastaze osoase, sau sunt simptomatici, dar nu au metastaze viscerale (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Docetaxel reprezintă o altă opțiune terapeutică pentru boala metastatică (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Sipuleucel-T este recomandat pacienților asimptomatici sau ușor simptomatici, care nu au primit chimioterapie (nivel de evidență II, grad de recomandare B).

Pentru pacienții cu neoplasm de prostată metastatic, care nu au afectare viscerală și au primit chimioterapie, se recomandă următoarele opțiuni:

- Abirateronum (nivel de evidență I, grad de recomandare A)
- Enzalutamidum (nivel de evidență I, grad de recomandare A)
- Cabazitaxelum (nivel de evidență I, grad de recomandare A)
- Radium 223 (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

În versiunea a 2 a ghidului clinic american publicat de NCCN în anul 2016, se menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru carcinomul de prostată metastazat, rezistent la castrare [9]:

☑ terapie de primă linie

- ✓ dacă nu există simptomatologie sau aceasta este minoră; nu au fost depistate metastaze la nivel hepatic; speranța de viață este peste 6 luni și pacientul prezintă o stare de sănătate bună – se recomandă imunoterapia cu Sipuleucel-T;
- ✓ dacă metastazele nu au afectat organele interne:





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

- abirateronum acetat + prednisonum (Categoria 1),
 - docetaxelum + prednisonum (Categoria 1),
 - enzalutamidum (Categoria 1),
 - radium 223 pentru situatiile în care există simptomatologie determinată de metastaze osoase) (Categoria 1),
 - includerea în studii clinice,
 - terapie hormonală secundară- antiandrogeni,
 - ketoconazolum
 - corticosteroizi.
- ✓ dacă metastazele au afectat organele interne:
- docetaxelum + prednisonum (Categoria 1)
 - enzalutamidum (Categoria 1),
 - abirateronum acetat + prednisonum,
 - chimioterapie alternativă (mioxantronum),
 - includere în studii clinice.

5. CALCULUL COMPARATIV AL COSTURILOR TERAPIILOR ADMINISTRATE ÎN NEOPLASMUL DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA CASTRARE, DUPĂ EȘECUL TERAPIEI DE PRIVARE DE ANDROGENI ȘI ÎN SITUAȚIA ÎN CARE CHIMIOTERAPIA NU ESTE ÎNCĂ INDICATĂ DIN PUNCT DE VEDERE CLINIC

Conform declarației solicitantului, nu există un medicament comparator pentru abirateronum, care să respecte definiția comparatorului menționată în Ord.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Precizăm că la data evaluării acestui dosar, medicamentele compensate destinate tratării neoplasmului de prostată metastazat, precizate în HG.720/2008 cu modificările și completările din 23 octombrie 2015 sunt:

1. **Cyproteronum**
2. **Leuprorelinum**
3. **Goserelinum**
4. **Triptorelinum**
5. **Docetaxelum**
6. **Abirateronum.**

Conform Ord. 1301/2008 cu modificările și completările din 16 noiembrie 2015, medicamentele enumerate mai sus, sunt compensate pentru a fi administrate în următoarele situații:

1. **Cyproteronum**, se administrează în următoarele cazuri:





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

- ❖ cancerul prostatic localizat: terapia hormonală se recomanda acestor pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și prezintă:
 - simptomatologie de progresie locală a bolii
 - metastaze confirmate
 - timp de dublare a PSA < 3 luni
- ❖ cancerul prostatic local avansat: terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8 .
- ❖ cancerul prostatic metastazat hormonodependent.

2. **Leuprorelinum**, se administrează următoarelor categorii de pacienți:

- pacienți care prezintă cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
- pacienți care prezintă cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)
- pacienți care prezintă cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale
- pacienți care prezintă cancer de prostată localizat și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
- pacienți care prezintă cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
- recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie.

3. **Goserelinum** se administrează în următoarele cazuri:

- cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4), ca o alternativă la orhiectomie bilaterală
- cancer de prostată metastazat (echivalent stadiului M1);
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;





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

- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.
4. **Triptorelinum** se administrează ca tratament pentru cancerul de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).
 5. **Docetaxelum** se administrează în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților cu neoplasm de prostată metastazat, hormono-rezistent.
 6. **Abirateronum** se administrează pentru a fi administrat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme chimioterapeutice pe bază de docetaxel.

Conform Ord. 861/2014 comparatorul care are aceeași indicație aprobată, se adresează aceluiași segment populațional și are aceleași proprietăți farmacodinamice cu DCI evaluat.

Având în vedere indicațiile medicamentelor compensate prezentate mai sus și prevederile privind comparatorul, se constată că nici unul dintre medicamentele menționate nu respectă definiția comparatorului.

Costul terapiei anuale cu abirateronum (conform informațiilor prevăzute în CANAMED aprilie 2016)

Zytiga 250mg este condiționat în cutii cu câte un flacon cu 120 comprimate, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 14853,26 RON.

Conform RCP-ului Zytiga 250mg, doza recomandată de abirateronum este 1000 mg o dată pe zi (echivalentul a patru comprimate de 250 mg).

Costul anual al terapiei cu abirateronum este 180219,55 RON (14853,26/120 x4x7x52).

6. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1. HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE/SMC – aviz pozitiv, fără restricții	15	
1.3 IQWIG/GB-A –există raport de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI abirateronum în statele membre ale UE – 16 țări	25	25
3. Costurile terapiei – nu există comparator pentru abirateronum	0	0
TOTAL PUNCTAJ		70 puncte



MINISTERUL SĂNĂȚII

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

7. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014, DCI Abirateronum **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, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3 ”Programul național de oncologie”.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Abirateronum cu indicația: **„în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici după eșecul terapiei de privare de androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic”**.

9. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. HAS Commission de la Transparence avis 12 juin 2013, ZYTIGA 250 mg, comprimé, CT 12826, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12826_ZYTIGA%20EI_Avis%20CT12826.pdf, accesat în mai 2016;
2. HAS Commission de la Transparence avis 17 juin 2015, ZYTIGA 250 mg, comprimé, CT 14126, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14126_ZYTIGA_PIC_REEV_AvisPostObs_CT14126.pdf, accesat în mai 2016;
3. NICE, Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated, Technology appraisal guidance TA 387/27 aprilie 2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387/resources/abiraterone-for-treating-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-before-chemotherapy-is-indicated-82602854745541>, accesat în mai 2016;
4. SMC, Detail Advice Abiraterone acetate 250mg tablets (Zytiga®), SMC no. 873/13 din 4 september 2015, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone_Zytiga_IRP_FINAL_Sept_2015_for_website.pdf, accesat în mai 2016;
5. IQWiG, Reports – Commission No. A13-06, Abiraterone acetate (new therapeutic indication) –Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V, https://www.iqwig.de/download/A13-06_Abiraterone-acetate-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf, accesat în mai 2016;
6. 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



MINISTERUL SĂNĂȚII

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

ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Abiraterone acetate (new therapeutic indication), from 4 July 2013, http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-60/Abiraterone%20acetate_new%20therapeutic%20indication.pdf, accesat în mai 2016;

7. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), M. Bolla et al., Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2016 <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=pocket-guidelines>, accesat în mai 2016;
8. C. Parker, S. Gillessen, 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;
9. NCCN Prostate Cancer, version 3, 2016 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf, accesat în mai 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
