



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ABIRATERONUM**

**INDICAȚIE:** indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în: tratamentul mCRPC la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel

**Data depunerii dosarului**

**04.07.2018**

**Numărul dosarului**

**5123**

**PUNTAJ: 0**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Abirateronum  
1.2. DC: Zytiga 500 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: L02BX03  
1.4. Data eliberării APP: 05 Sep 2011  
1.5.1. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia  
1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Johnson & Johnson Romania SRL  
1.6. Tip DCI: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	500 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru	Cutie cu blistere PVDC/PE/PVC x 60 comprimate filmate (5 ambalaje de tip portofel a câte 12 comprimate)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14199,46 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	236,65 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Zytiga 500 mg comprimate filmate:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în: tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC) la bărbații adulți a căror boală a	Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente. Pentru mCRPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.



evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.

Alte informații din RCP:

**Grupe speciale de pacienți**

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă, Clasa A conform clasificării Child-Pugh.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți.

**Copii și adolescenți:** Utilizarea ZYTIGA nu este indicată la copii și adolescenți.

**Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei care sunt sau ar putea fi gravide
- Insuficiență hepatică severă [Clasa C conform clasificării Child-Pugh
- ZYTIGA în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223.

## 2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat evaluarea medicamentului abirateronă conform criteriilor prevăzute în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Reamintim că aceste criterii pot fi utilizate pentru situația în care DCI Abirateronum ar reprezenta singura alternativă raportată la terapiile rambursate ce vizează categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9.

În acest context, amintim că în O.M.S./C.N.A.S. nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima actualizare din data de 04.02.2020, sunt menționate următoarele DCI care se adresează aceluiași segment populațional:

- DCI Enzalutamidum introdus prin O. nr. 475/308/2017 de la data de 27 aprilie 2017, este rambursat pentru indicația: „tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel,,
- DCI Abirateronum introdus prin O. nr. 1.379/1.023/2015 de la data de 4 noiembrie 2015 este rambursat pentru indicația: „tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel,,
- DCI Cabazitaxelum introdus prin O. nr. 1.053/1.225/2018 de la data de 31 august 2018 este rambursat pentru indicația: „indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel.,,,



Criteriile de includere în tratamentul cu fiecare dintre cele 3 DCI, precum și criteriile de excludere din tratament sunt menționate în O.M.S./CNAS nr. 1300/500/2008 cu modificările și completările ulterioare. Acestea sunt redată în tabelul următor:

Tabel 1: Alternative terapeutice rambursate

DCI	Enzalutamidum Rambursat începând din 2017	Abirateronum Rambursat începând din 2015	Cabazitaxelum Rambursat începând din 2018
<b>Criterii de includere în tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;</li> <li>- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel, definită astfel:</li> <li>a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau</li> <li>b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -RECIST);</li> <li>- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (&lt;= 2.0 nmol per litru);</li> <li>- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate</li> <li>- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:</li> <li>b. - pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor &lt; 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;</li> <li>- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel definită astfel:</li> <li>a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau</li> <li>b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;</li> <li>- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (&lt;= 2.0 nmol per litru);</li> <li>- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate</li> <li>b. - pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor &lt; 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic</li> <li>2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)</li> <li>3. Rezistență la "castrare" sau hormonorezistență</li> <li>4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel</li> <li>5. ECOG 0-2</li> <li>6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală.</li> </ol>
<b>Criterii de excludere din tratament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este <math>\geq</math> 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent);</li> <li>- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză;</li> <li>- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);</li> <li>- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei</li> <li>- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ;</li> <li>- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;</li> <li>- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);</li> <li>- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei</li> <li>- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă</li> <li>- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5<math>\alpha</math> reductază, estrogen sau</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbate 80 sau la oricare dintre excipienți.</li> <li>2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm<sup>3</sup>.</li> <li>3. Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale &gt; 3 x LSVN).</li> <li>4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene</li> </ol>

sau meningită carcinomatoasă progresivă;  
 - tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă

chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă  
 - insuficiență hepatică severă;  
 - hepatită virală activă sau simptomatică;  
 - hipertensiune arterială necontrolabilă;  
 - istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară

Criteriile de excludere din tratamentul cu DCI Enzalutamidum și DCI Abirateronum menționate în documentul legislativ amintit (O.M.S./ CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat) se regăsesc în criteriile de ne-includere în tratament prevăzute în studiile clinice care au stat la baza autorizării centralizate a celor 2 medicamente pentru indicațiile amintite.

În acest context, enumerăm o parte din criteriile de ne-includere în terapia cu cabazitaxel din studiul clinic TROPIC, cu protocol EFC6193, menționat în Raportul de evaluare publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel) Procedure No.: EMEA/H/C/002018), studiu care a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Jevtana pentru indicația amintită mai sus:

- Tratament anterior cu mitoxantronă;
- Intervenție chirurgicală, radioterapie, chimioterapie sau altă terapie ce vizează cancerul de prostată administrată cu 4 săptămâni anterior înrolării în studiu;
- Aritmie cardiacă necontrolată, angină pectorală și/sau hipertensiune necontrolată,
- Antecedente de I.C. sau IMA în ultimele 6 luni
- Afecțiuni severe concomitente preexistente
- Frație de ejeție a VS ≤50% utilizând ecocardiografia sau angiografia cu radionuclizi
- Afectare cerebrală sau leptomeningeală.

Reamintim contraindicațiile prevăzute în RCP pentru fiecare dintre cele 3 terapii.

DCI (DC)	Contraindicații menționate în RCP
<b>Enzalutamidum (Xtandi 40 mg capsule moi)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți</li> <li>▪ Femei gravide sau care pot deveni gravide</li> </ul>
<b>Abirateronum (Zytiga 250 mg comprimate)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți</li> <li>▪ Femei care sunt sau ar putea fi gravide</li> <li>▪ Insuficiență hepatică severă [Clasa C conform clasificării Child-Pugh]</li> <li>▪ ZYTIGA în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223</li> </ul>
<b>Cabazitaxelum (Jevtana 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbitat 80 sau la oricare dintre excipienți</li> <li>▪ Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale &gt; 3 x LSVN)</li> <li>▪ Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.</li> </ul>

Așadar, cele 3 DCI analizate reprezintă opțiuni de tratament pentru aceeași categorie de pacienți, precizată de indicația de la punctul 1.9.



Ghidul ESMO din 2015 pentru tratamentul cancerului de prostată (versiune aflată în vigoare la data evaluării), recomandă următoarele terapii pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, pretratați în prealabil cu docetaxel: abirateronă, enzalutamidă, cabazitaxel și radium-223 (pentru pacienții fără metastaze viscerale) [I, A]. Ghidul nu prevede o ierarhizare a acestor terapii.

În acest context, având în vedere numărul terapiilor rambursate a căror indicație este precizată în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, care vizează *pacienții adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel* nu pot fi aplicate criteriile de evaluare solicitate de aplicant.

### 3. EVALUARI HTA INTERNAȚIONALE

Mai jos, o prezentare succintă, cu scop informativ a rapoartelor de evaluare internaționale a DCI Abirateronum :

#### 3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Conform raportului publicat pe site-ul HAS care menționează indicația de la punctul 1.9 și medicamentul Zytiga, beneficiul terapeutic aferent medicamentului evaluat este **important** pentru categoria de pacienți acoperită de indicația terapeutică analizată. Avizul favorabil rambursării medicamentului Zytiga a fost acordat la data de 29 februarie 2012, nivelul de rambursare propus fiind de 100%.

#### 3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul abirateronă a fost evaluat de către instituția din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv National Institute for Health and Care Excellence. Conform raportului publicat în iunie 2012 (ta259) abiraterona **este recomandată** în asociere cu prednison sau prednisolon în: tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel dacă boala a avansat sub tratamentul sau după administrarea docetaxel iar rambursarea terapiei este condiționată de asigurarea unui discount de către companie.

#### 3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului abirateronă pentru indicația menționată la punctul 1.9. Conform raportului cu nr. 764/12, datat 6 iulie 2012, abirateronum **este acceptat pentru utilizare restricționată** în cadrul NHS Scoția în indicația menționată. Conform raportului SMC abiraterona este restricționată în a fi folosită la pacienții care au primit un singur regim chimioterapic.



### 3.4.1. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului abirateronă, având indicația menționată la punctul 1.9. Conform raportului cu nr. A11-20, există un indiciu de beneficiu adițional considerabil aferent terapiei cu abirateronă, raportat la beneficiul terapiei comparator, reprezentată de supravegherea bolii și menținerea terapiei convenționale pentru categoria de pacienți care nu sunt eligibili pentru terapia cu docetaxel.

### 3.4.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal German a publicat pe site-ul oficial rezoluția aferentă medicamentului abirateronă evaluat pentru indicația menționată la punctul 1.9, raport datat 29 martie 2012.

Conform rezoluției publicate, există **un indiciu de beneficiu adițional considerabil** aferent terapiei cu abirateronă raportat la beneficiul adus de administrarea terapiei comparator respectiv prednison, prednisolon, methylprednisolon asociate cu tratamente paliative.

## 4. PUNCTAJ

Având în vedere imposibilitatea aplicării *Criteriilor de evaluare a DCI-urilor pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică*, punctajul acordat în urma evaluării este 0.

## 5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Abirateronum** indicat în „asociere cu prednison sau prednisolon în: tratamentul mCRPC la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel, nu a întrunit punctajul de includere 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.

Raport finalizat în data de 13.04.2020

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