



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENZALUTAMIDUM

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

Data depunerii dosarului

23.12.2020

Numărul dosarului

20720

Punctaj: 90 de puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Enzalutamidum
1.2. DC: Xtandi 40 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L02BB04
1.4. Data eliberării APP: 28.11.2014
1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V. Olanda
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 27.12.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA per ambalaj	13,426.33 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA per unitatea terapeutică	119,877 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu CPRC în stadiu metastatic cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.	Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C, conform clasificării Child-Pugh). S-a observat un timp crescut de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enzalutamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă..



Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți: Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația privind tratamentul CPRC și mCPSH la bărbații adulți.

2. Criteriile tabelului nr. 7 din O.M.S. NR. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020

Aplicantul a solicitat evaluarea medicamentului cu DC Xtandi 40 comprimate filmate pe baza criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020.

Criteriile amintite se adresează situațiilor în care nu există un comparator relevant în Listă.

La data redactării acestui raport, în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 28.12.2021, medicamentul cu DCI Enzalutamidum este inclus în P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la nr. 106 cu adnotarea specifică atât contractelor cost-volum cât și tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. De asemenea, medicamentul cu DCI Abirateronum este listat în P3: Programul național de oncologie, având 2 poziții alocate: poziția 91, pentru Abirateronum de concentrație 250 mg, terapie condiționată de încheierea contractului cost-volum și rambursată pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și respectiv poziția 151, pentru Abirateronum de concentrație 500 mg, terapie compensată 100% pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocoalele aprobate de către Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate prin O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 cu ultima actualizare din data de 02.09.2021, pentru medicamentele cu DCI Enzalutamidum și DCI Abirateronum sunt următoarele:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. *tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.*

2. *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.*

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:
 - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - 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);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate



- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală
- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum :
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).
 - b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- 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 $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- 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);
- 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
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

IV. Posologie

- **Doza recomandată** este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.
- **Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.**
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
- **Mod de administrare** : enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

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



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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

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

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Modificare doză datorită efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului :

Înainte de inițierea tratamentului :

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

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA;

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

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

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

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile

RECIST;

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

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbații adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;

- boala în stadiu metastatic - confirmat imagistic

- Pentru indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:



- scor Gleason ≥ 8
- prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
- prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:

a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);

- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- 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.

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- 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);

- 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

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) 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 abirateronă

- insuficiență hepatică severă;

- hepatită virală activă sau simptomatică;

- hipertensiune arterială necontrolabilă;

- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară

- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 mg (se utilizează pentru indicațiile 2 și 3) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicația 1 și 2)

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicația 3). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.

- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).



- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.

- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi

- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

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

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

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune



medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic

- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului

- dezvoltarea toxicității de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de

tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescripatori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați,,

În acest context, precizăm că în urma recomandării Comisiei pentru soluționarea Contestațiilor din ședința susținută în data de 11.11.2021 la sediul ANM DMR, criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat vor fi aplicate pentru finalizarea dosarului medicamentului cu DCI Enzalutamidum și indicația amintită la punctul 1.9. Precizăm însă următoarele aspecte:

- dosarul aferent DCI Abirateronum depus în anul 2018 și soluționat în anul 2020, amintit în cadrul ședinței de soluționare a Contestațiilor, a urmat criteriile de evaluare din tabelul nr. 7 din OMS 861/2014 cu ultima modificare și completare din anul 2018;
- în acord cu legislația aflată în vigoare la momentul evaluării DCI Abirateronum depus în 2018 criteriile din tabelul nr. 7 erau destinate DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică;
- medicamentul cu DCI Abirateronum și DC Zytiga 500 mg comprimate filmate a primit punctaj de includere necondiționată în Listă pentru indicația: „în asociere cu prednison sau prednisolon în: • tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer), la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic,,. Raportul poate fi accesat la următorul link: https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/5123_2018_Abirateronum_Zytiga_%201.pdf.

Raportul a fost finalizat la data de 08.04.2020, iar decizia Președintelui ANM DMR a fost emisă la data de 13.04.2020.

- dosarul medicamentului cu DCI Enzalutamidum a fost depus după implementarea actualizării OMS 861/2014 prin OMS nr. 1353/31.07.2020, fiind modificate criteriile din tabelul nr. 7, acestea fiind destinate DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă;

- definiția comparatorului, conform legislației aflate în vigoare la data depunerii dosarului Xtandi este:

un medicament aferent unei DCI care se află în [Lista](#) cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr.



720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz;

- conform protocoalelor aferente medicamentelor cu DCI Abirateronum și Enzalutamidum elaborate de către Comisia de Specialitate Oncologie din cadrul Ministerului Sănătății și aprobate de către Ministrul Sănătății și Președintele CNAS prin OMS/CNAS nr. 564/499/2020 actualizat, cele 2 terapii se adresează aceluiași subgrup populațional și au aceeași indicație aprobată pentru rambursare;
- conform OUG nr. 77/2011 „Două sau mai multe medicamente care au primit decizie de includere condiționată în lista prevăzută la alin. (1) sunt considerate substituibile pe aceeași indicație dacă, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului pentru indicația primită, medicamentele sunt destinate pentru aceeași categorie de pacienți, se adresează aceluiași grup subpopulațional sau sunt pe aceleași linii terapeutice conform ghidurilor naționale/internaționale sau se adresează unor grupe de pacienți cu același fenotip,, ;
- conform ghidului ESMO publicat online în data de 25 iunie 2020, terapia cu enzalutamidă este linia I sau de linia II la fel ca și terapia cu abirateronă, pentru pacienții rezistenți la castrare;
- conform PV al ședinței de soluționare a contestațiilor din data de 11.11.2021, terapia cu DCI Enzalutamidum și terapia cu DCI Abirateronum sunt terapii indicate pentru aceeași linie de tratament și au aceeași indicație;
- solicitarea a avut la bază precizarea Comisiei de specialitate conform căreia Abirateronum și Enzalutamidum deși au aceeași indicație în tratamentul neoplasmului de prostată metastatic rezistent la castrare (CRPC) nu pot fi considerate substituibile întrucât ele pot fi administrate succesiv în două linii de tratament iar pacienții ar pierde oportunitatea unei linii de tratament așa cum este menționat în ANUNȚ privind reluarea procesului de negociere pe indicațiile/ariile terapeutice aferente medicamentelor pentru care au fost încheiate contracte cost-volum. Acest lucru este menționat și în raportul de evaluare aferent Abiraterona din data de 08.04.2020.

3. Evaluări internaționale

3.1. HAS: Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Enzalutamidum, cu forma farmaceutică capsule și concentrația de 40 mg având indicația de la punctul 1.9 a fost publicat la data de 8 iunie 2016 pe site-ul instituției franceze implicată în rambursarea terapiei. Dovezile clinice privind eficacitatea și siguranța terapiei cu Xtandi analizate de către experții francezi au provenit din studiul pivot de fază III cu protocol PREVAIL. Design-ul acestui studiu a fost dublu-orb și placebo-controlat. Numărul de pacienți înrolați a fost 1717. 872 dintre ei au fost repartizați în regim randomizat pe brațul cu enzalutamidă, iar 845 au fost repartizați pe brațul cu placebo.

Criteriile de includere în studiu a pacienților au fost:

- vârsta ≥ 18 ani,
- adenocarcinom metastatic al prostatei confirmat histologic sau citologic fără diferențiere neuroendocrină sau elemente cu celule mici,
- castrare medicală în curs de desfășurare sau antecedente de castrare chirurgicală,
- progresia bolii definită de cel puțin unul dintre următorii parametri:
 - ✓ progresia PSA (creștere demonstrată cu ≥ 2 doze la ≥ 1 săptămână interval dintre doze)
 - ✓ progresia tumorii în țesuturile moi (criteriile RECIST 1.1),
 - ✓ progresie osoasă conform criteriilor PCWG2 cu ≥ 2 leziuni noi în timpul evaluării inițiale (confirmarea apariției de noi leziuni la cel puțin 6 săptămâni mai târziu),
- scor ECOG (indicele de performanță conform OMS) egal cu 0 sau 1,



- stadiu asimptomatic sau ușor simptomatic: durere legată de cancerul de prostată corespunzător unui scor <4 pe o scară de la 0 la 10 conform întrebării 3 (durere resințită cel mai intens în ultimele 24 de ore) a scalei Brief Pain Inventory (BPI).

Dintre criteriile de non-includere în studiu enumerăm:

- ✓ antecedente de chimioterapie pentru cancerul de prostată
- ✓ speranța de viață <6 luni
- ✓ tratament cu opioide pentru durerea din cancerul de prostată în decurs de 4 săptămâni înainte de includere
- ✓ antecedente de convulsii sau de afecțiuni care predispun la apariția convulsiilor
- ✓ istoric de progresie a bolii sub tratament cu ketoconazol
- ✓ utilizarea anterioară sau participarea la un studiu clinic care a presupus administrarea unui medicament testat care blochează sinteza androgenilor (de exemplu abiraterona) sau blochează receptorii androgenici.

Criteriile principale de evaluare au fost reprezentate de:

- supraviețuirea globală definită ca timpul dintre randomizare și decesul pacientului indiferent de cauză și indiferent dacă pacientul a fost sau nu în tratament cu medicamentul de studiu alocat prin randomizare la data decesului.
- supraviețuirea fără progresie radiologică (rPFS), definită ca timpul dintre randomizare și primul semn obiectiv de progresie radiologică sau decesul pacientului care apare în decurs de 168 de zile de la întreruperea tratamentului.

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de:

- ✓ Timpul până la apariția primului eveniment osos
- ✓ Timpul până la inițierea chimioterapiei citotoxice
- ✓ Timpul de progresie a PSA
- ✓ Răspuns PSA \geq 50%
- ✓ Cel mai bun răspuns global la nivelul țesuturilor moi.

În cadrul acestui studiu, pacienții au fost repartizați prin randomizare (1:1) pe unul dintre următoarele 2 brațe de tratament:

- grup XTANDI (enzalutamidă): 4 capsule de 40 mg/zi (cu sau fără hrană)
- grup placebo.

Tratamentul administrat în studiu a fost supravegheat până la progresia bolii (progresia radiologică, apariția unui eveniment osos, progresia clinică) și inițierea unei chimioterapii citotoxice sau a unui medicament testat destinat tratamentului cancerului de prostată, cu excepția apariției unui eveniment advers care ar fi justificat întreruperea terapiei.

Asocierea cu corticosteroizi (\leq 10 mg/zi de prednison fără echivalent) a fost permisă conform protocolului de studiu, nefiind însă o cerință obligatorie.

Dintre caracteristicile pacienților participanți enumerăm:

- mediana vârstei pacienților înrolați a fost de 71,5 ani; 35% dintre pacienți au avut vârsta de 75 de ani sau mai mult.
- aproximativ două treimi dintre pacienți (67%) au fost asimptomatici.
- jumătate dintre pacienți au prezentat un scor Gleason ≥ 8 la momentul inițial.
- aproximativ 83% dintre pacienți au prezentat metastaze osoase. 12% dintre pacienți au prezentat metastaze pulmonare și/sau hepatice.

Acest studiu s-a încheiat prematur, iar analiza intermediară a devenit analiza finală.

Rezultatele obținute în privința criteriilor principale și secundare de evaluare sunt prezentate în tabelele următoare:

Tabel nr. 1: Rezultatele studiului PREVAIL (populația aflată în intenție de tratament)

Medicamente	Xtandi	Placebo
Supraviețuirea fără progresie radiologică (rPFS)		
Evenimente / N (%)	118 / 832 (14%)	321 / 801 (40%)
Mediana estimată exprimată în luni (IC95%)	NA (13,8 - NA)	3,9 (3,7 - 5,4)
Rata de hazard (IC95%)	0,19 [0,15 - 0,23] p<0,0001	
Mediana perioadei de urmărire (luni)	5,4	3,6
Supraviețuirea globală (analiza intermediară)		
Decese / N (%)	241 / 872 (28%)	299 / 845 (35%)
Mediana estimată exprimată în luni (IC95%)	32,4 (30,1 - NA)	30,2 (28,0 - NA)
Rata de hazard (IC95%)	0,71 [0,60 - 0,84] p<0,0001	
Mediana perioadei de urmărire (luni)	22,2	22,4

NA=nu a fost atinsă

Tabel nr. 2: Rezultatele obținute în privința celorlalte criterii secundare de evaluare (populația aflată în intenție de tratament)

	XTANDI N=872	Placebo N=845	Rata de hazard (HR) sau diferența procentuală de răspuns	p
Criterii de evaluare secundară				
Timpul până la apariția primului eveniment osos				
Evenimente/N(%)	278/872 (31,9)	309/845 (36,6)	0,718 (0,610 - 0,844)	< 0,0001
Mediana, în luni (IC95%)	31,1 (29,5 - NA)	31,3 (23,9 - NA)		
Timpul până la inițierea chimioterapiei citotoxice				
Evenimente/N(%)	308/872 (35,3)	515/845 (60,9)	0,349 (0,303 - 0,403)	< 0,0001
Mediana, în luni (IC95%)	28,0 (25,8 - NA)	10,8 (9,7 - 12,2)		
Timpul până la progresia PSA				
Evenimente/N(%)	532/872 (61,0)	548/845 (64,9)	0,169 (0,147 - 0,195)	< 0,0001
Mediana, în luni (IC95%)	11,2 (11,1 - 13,7)	2,8 (2,8 - 2,9)		
Răspuns PSA $\geq 50\%$				
n / N (%)	666/854 (78,0)	27/777 (3,5)	74,51% (71,45 - 77,57)	< 0,0001
Cel mai bun răspuns global la nivelul țesuturilor moi				
n / N (%)	233/396 (58,8)	19/381 (5,0)	53,85% (48,53 ; 59,17)	< 0,0001

Așadar,

- mediana supraviețuirii fără progresie radiologică (rPFS) nu a fost atinsă în grupul XTANDI 95% CI [13,8; neatins] iar în grupul placebo aceasta a fost de 3,9 luni 95% CI [3,7; 5,4], HR = 0,19 95% CI [0,15; 0,23]; p < 0,0001;
- în timpul analizei intermediare prevăzute în protocol, mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă nici în grupul XTANDI, nici în grupul placebo. Conform acestei analize 28% (241/872) dintre pacienți din grupul XTANDI și 35% (299/845) din grupul placebo au decedat.



Medianele supraviețuirii globale au fost estimate la 32,4 luni 95% CI [30,1 - neatins] în grupul XTANDI și respectiv la 30,2 luni în grupul placebo, CI 95% [28,0 - neatins], rezultând un câștig absolut de aproximativ 2,2 luni în favoarea terapiei cu XTANDI (HR = 0,71; 95% CI [0,60-0,84]; p <0,0001).

Datorită datelor imature privind supraviețuirea globală și rPFS, solicitantului i s-a solicitat, în contextul obținerii Autorizației de punere pe piață, să prezinte o actualizare a datelor de supraviețuire globală și rPFS pe baza evaluărilor efectuate de investigatorii implicați în studiu.

După progresia bolii apreciată de către investigatori, 44% dintre pacienții din grupul XTANDI și 76% din grupul placebo au primit tratamente ulterioare: în principal docetaxel (33% în grupul XTANDI și 57% în grupul placebo), abirateronă sau ZYTIGA (21% față de 46%) și cabazitaxel sau JEVTANA (6% față de 13%).

Rezultatele obținute în privința criteriilor secundare de evaluare au evidențiat că în urma terapiei cu enzalutamidă s-a obținut creșterea medianeii timpului până la inițierea chimioterapiei citotoxice, cu 17,2 luni, valoarea obținută fiind de 28 de luni comparativ cu 10,8 luni pe brațul placebo (HR = 0,35; 95% CI [0,30 - 0,40]; p <0,0001).

Frecvența întreruperii tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost similară în cele 2 grupuri. Evenimentele adverse de grad ≥ 3 au fost raportate la 42,9% dintre pacienții din grupul XTANDI (374/871) și la 37,1% (313/844) din grupul placebo. Cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu XTANDI au fost: astenie/fatigabilitate, bufeuri, cefalee și hipertensiune arterială.

Medicamentele comparator pentru Xtandi validate de către experții francezi au fost:

- 1. Abiraterona (DC Zytiga)
- 2. sipuleucel-T (DC: Provenge)
- 3. Ra-223 (DC Xofigo).

Însă comparatorul cel mai potrivit pentru Xtandi, în opinia evaluatorilor francezi a fost considerat a fi medicamentul Zytiga.

În absența unui studiu comparativ dintre enzalutamidă și un comparator activ, solicitantul a prezentat comparații indirecte între XTANDI și alte medicamente cu Autorizație de punere pe piață indicate în tratamentul cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare:

- ZYTIGA (abirateron) + prednison, docetaxel,
- XOFIGO (radiu-223),
- PROVENGE (sipuleucel-T).

Aceste comparații indirecte au fost realizate luând în considerare 10 studii clinice de metodologie și calitate diferite, în special studiile:

- PREVAIL (enzalutamidă versus placebo)
- COU-AA-302 (abirateronă + prednison versus placebo + prednison)
- ALSYMPCA (radiu-223 versus placebo).

Cele 4 criterii principale de eficacitate luate în considerare pentru realizarea comparațiilor indirecte au fost:

- ✓ supraviețuirea globală,
- ✓ supraviețuirea fără progresie radiologică,
- ✓ timpul până la inițierea chimioterapiei
- ✓ timpul până la debutul primului eveniment. osos.



În urma evaluării datelor obținute prin metoda de comparație indirectă, experții francezi au constatat că informațiile nu pot fi valorificate în vederea obținerii unor concluzii pertinente în special în ceea ce privește beneficiul adițional adus de XTANDI (enzalutamidă) versus ZYTIGA (abirateron) + prednison. În opinia experților francezi, aceste rezultate nu fac posibilă ierarhizarea terapilor, în special XTANDI și ZYTIGA + prednison, în managementul cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare la bărbații adulți asimptomatici sau puțin simptomatici, după eșecul terapiei de supresie androgenică și pentru care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

Prin urmare, XTANDI (enzalutamidă) reprezintă o alternativă la ZYTIGA (acetat de abirateron) administrat în asociere cu prednison sau prednisolon, **în tratamentul de primă linie al cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare**, la adulții asimptomatici sau puțin simptomatici (cel mai sever scor de durere resimțit în ultimele 24 de ore ≤ 3 pe o scară de la 0 la 10), după eșecul terapiei de supresie androgenică și pentru care chimioterapia nu a fost încă indicată clinic.

Nivelul de rambursare propus pentru terapia cu Xtandi a fost de 100%.

Dat 25 iulie 2018, pe site-ul francez HAS este publicat un raportul succint care prezintă avizul favorabil rambursării pentru medicamentul cu DC Xtandi 40 mg comprimate filmate și indicația menționată la punctul 1.9. Beneficiul terapeutic și nivelul de rambursare propus pentru Xtandi, 40 mg comprimate filmate au rămas neschimate față de raportul inițial, care menționează DC Xtandi 40 mg capsule moi. Acest document poate fi accesat la următorul link: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17148_XTANDI_QD_INS_Avis1_CT17148.pdf

3.2. NICE: Pe site-ul institutului din Regatul Unit, National Institute for Health and Care Excellence, este publicat raportul de evaluare a medicamentului Xtandi cu indicația amintită la punctul 1.9. Documentul cu nr. 377, datat 27 ianuarie 2016 prezintă **avizul favorabil rambursării terapiei** cu DCI Enzalutamidum și DC Xtandi 40 mg **fără restricții față de RCP**.

3.3. SMC: Pe site-ul institutului scoțian care reglementează activitatea de evaluare a tehnologiilor medicale, a fost publicat în data de 7 martie 2016 raportul privind rambursarea medicamentului Xtandi cu indicația menționată la punctul 1.9. Având nr. 1066/15, **raportul prezintă avizul favorabil rambursării tehnologiei evaluate, fără restricții față de RCP**. Eficacitatea și siguranța terapiei cu enzalutamidă au fost analizate de către specialiștii scoțieni pe baza rezultatelor studiului PREVAIL. Detalii privind caracteristicile pacienților înrolați, brațele de tratament și criteriile principale de evaluare sunt precizate la punctul 3.1.

La analiza intermediară planificată a supraviețuirii globale (limită de date din septembrie 2013) după o durată mediană de urmărire de 22 de luni, 28% (241/872) dintre pacienții din grupul cu enzalutamidă și 35% (299/845) dintre pacienții din grupul placebo au decedat, hazard ratio (HR) pentru riscul de deces fiind de 0,71 (interval de încredere [IC] 95%: 0,60 până la 0,84), $p < 0,0001$. Mediana supraviețuirii globale estimată a fost de 32,4 luni în grupul cu enzalutamidă, respectiv de 30,2 luni în grupul placebo.

Analiza de supraviețuire actualizată după înregistrarea unui număr de 784 de decese a fost publicată în Rezumatul caracteristicilor produsului Xtandi, mediana de supraviețuire globală la data respectivă fiind de 35,3 luni în grupul tratat cu enzalutamidă și de 31,3 luni în grupul placebo, hazard ratio 0,77 (IC 95% 0,67).

Mediana supraviețuirii fără progresia radiologică a bolii nu a fost atinsă în grupul cu enzalutamidă și a fost de 3,9 luni în grupul placebo, HR 0,19 (IC 95%: 0,15 până la 0,23), $p < 0,0001$.

Studiul PREVAIL a fost oprit de către comitetul de monitorizare a datelor după analizarea datelor intermediare privind criteriile de evaluare a eficacității și siguranței, iar pacienților cărora li sa administrat placebo li

s-a oferit enzalutamidă. În privința criteriilor de evaluare secundare, enzalutamida a fost superioară medicației placebo.

Supraviețuirea globală extinsă semnificativă statistic și supraviețuirea fără progresie radiografică obținute în urma terapiei cu enzalutamidă comparativ cu placebo, coroborate cu beneficiile sistemului de acces al pacientului (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea terapiei cu enzalutamidă, asociate și cu opiniile pacienților și ale clinicienilor consultați, au susținut acordarea avizului favorabil rambursării tratamentului cu Xtandi. Medicamentul validat de către experții evaluatori scoțieni pentru Xtandi a fost abiraterona.

3.4. IQWIG: Pe site-ul instituției implicate în rambursarea tehnologiilor medicale din Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Enzalutamidum datat 30 martie 2015 având nr. A14-48.

În raport se amintește că decizia privind existența unui beneficiu adițional adus de administrarea medicamentului enzalutamidă la pacienții adulți cu stadiu metastatic de cancer de prostată cu simptomatologie absentă sau ușoară după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic va fi luată de către Comitetul Federal Comun.

3.5. G-BA: Pe site-ul Comitetul Federal Comun German este publicată rezoluția favorabilă rambursării terapiei cu Xtandi 40 mg comprimate datată 18 iunie 2015. Conform acestui raport, dovezile clinice analizate de către experții germani indică existența unui beneficiu suplimentar considerabil aferent terapiei cu enzalutamidă versus terapiile comparator.

3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie

Detaliile oferite de către solicitant privind rambursarea medicamentului cu DCI Enzalutamidum sunt prezentate în tabelul următor:

Nr. crt.	Tara	Compensare da/nu	Nivel de compensare	Conditii de prescriere (inclusiv restrictii) (da/nu):	Protocol de prescriere
1	Austria	DA	100%	Inclus in lista galbena, initierea tratamentului in spital ("yellow list")	Conform RCP
2	Belgia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
3	Bulgaria	DA	100%	Fara restrictii, doar in spital	Conform RCP
4	Croatia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
5	Cehia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
6	Danemarca	DA	100%	Fara restrictii, doar pe spital	Conform RCP
7	Finlanda	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
8	Franta	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
9	Germania	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP



10	Grecia	DA	100%	Fara restrictii. Aprobata de Comisie Speciala din EOPY (Fondul pentru boli grave)	Conform RCP
11	Irlanda	DA	100%		
12	Italia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
13	Luxemburg	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
14	Marea Britanie	DA	100%	In cadrul schemei de acces pentru pacienti	Conform RCP
15	Olanda	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
16	Portugalia	DA	100%	Pret confidential	Conform RCP
17	Slovacia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
18	Slovenia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
19	Spania	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
20	Suedia	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP
21	Ungaria	DA	100%	Fara restrictii	Conform RCP

4. Stadiul evolutiv al patologiei

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni

Mediana supraviețuirii pacienților cu neoplasm de prostată metastatic, rezistent la castrare este de aproximativ 1-2 ani, conform raportului de evaluare cu nr. EMA/CHMP/383457/2013 publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni





Conform raportului scoțian de evaluare a tehnologiei Xtandi, mediana de supraviețuire globală în grupul tratat cu enzalutamidă a fost de 35,3 luni și respectiv de 31,3 luni în grupul placebo, hazard ratio 0,77 (IC 95% 0,67). rezultată în urma analizei de supraviețuire actualizate după înregistrarea unui număr de 784 de decese și publicată în Rezumatul caracteristicilor produsului Xtandi.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform raportului de evaluare cu nr. EMA/816845/2017, cancerul de prostată este una dintre afecțiunile frecvent diagnosticate la bărbați, fiind situată pe locul 2 în ierarhia cancerelor diagnosticate cel mai des la persoanele de sex masculin.

5. Punctaj

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. Raportul NICE/SMC – recomandat fără restricții față de RCP	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic additional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	90 de puncte



6. Concluzie

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI **Enzalutamidum** indicat pentru: „• **tratamentul cancerului de prostată în stadiu metastatic CPRC, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic,** întreține criteriile de includere necondiționată 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.

7. Recomandări

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Enzalutamidum cu indicația menționată la punctul 1.9.

Raport finalizat la data de: 11.01.2021

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