MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABIRATERONUM

INDICAŢIA: ***în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel***

Data depunerii dosarului	**18.05.2021**
Număr dosar	**9550**

Raport postcontestație

Solicitare: adăugare segment populațional nou

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Abirateronum

1.2. DC: Zytiga 500 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L02BX03

1.4. Data eliberării APP: 05 Septembrie 2011

1.5.1. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Johnson & Johnson Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

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

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 1165/2020 actualizat :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	14.273,93 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	237,89 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Zytiga.

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
ZYTIGA este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.	Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică şi nu trebuie administrată cu alimente.	Tratament cronic.

Grupe speciale de pacienți
Insuficienţă hepatică: *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară preexistentă, Clasa A conform clasificării Child-Pugh.*
Insuficienţă renală: *Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă renală. Cu toate acestea, nu există experienţă clinică la*
pacienţii cu neoplasm de prostată şi insuficienţă renală severă. Se recomandă prudenţă la aceşti pacienţi.
Copii şi adolescenţi: *Utilizarea ZYTIGA nu este indicată la copii şi adolescenţi.*
Contraindicaţii:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Femei care sunt sau ar putea fi gravide
- Insuficienţă hepatică severă [Clasa C conform clasificării Child-Pugh
- ZYTIGA în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul cu DCI Abirateronum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: Programul naţional de oncologie poziția 151.

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

I. Indicaţia terapeutică

I. Indicaţia 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 bărbaţii adulţi, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul 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, labărbaţi adulţi 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 indicaţia nr. 1 de mai sus - pacienţi recent diagnosticaţi, cu risc ridicat, definit ca prezenţa a cel puţin 2 dintre următorii 3 factori de risc:

• scor Gleason ≥ 8

• prezenţa a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă

• prezenţa unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicaţia prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicaţia postchimioterapie), definită astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive alevalorii PSA şi/sau

b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cusau fără creştere a PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);

- funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate

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

b. pacienţi 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 resimţită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

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

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

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

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

- insuficienţă hepatică severă;

- hepatită virală activă sau simptomatică;

- hipertensiune arterială necontrolabilă;

- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară

- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 mg (se utilizează pentru indicaţiile 2 şi 3) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicaţia 1 şi 2)

*Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (**2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicaţia 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicaţia 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 (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică laabirateron).

- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente celpuţin 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, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi

- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea 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 şi ecocardiografie);

- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie

- tensiunea arterială,

- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)

- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nuau fost castraţi chirurgical);

- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN)

- scintigrafie osoasă

- evaluare clinică a funcţiei cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

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

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

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;

• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi 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-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;

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

***Progresia valorii PSA:** creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului*

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

- reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic

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

- dezvoltarea toxicităţii de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie,edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu un DCI compensat, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020.

Concluziile procesului verbal încheiat ca urmare a ședinței Comisiei de Contestație din data de 22.03.2022 (https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Abiraterona%20-%20Zytiga.pdf) reflectă opinia comisiei care a admis contestația și a recomandat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Abirateronum prin adăugarea unui grup populaţional nou, respectiv *bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază de docetaxel* la decizia de admitere necondiționată.

2.1. CREARE ADRESABILITATE PACIENȚI

Incidenţa standardizată în funcţie de vârstă a cancerului de prostată în Uniunea Europeană (UE) a fost de 65/100 000 de bărbaţi în anul 2008, variind în diverse state membre între 18/100 000 în Grecia şi 126/100 000 în Irlanda, în special în funcție de prevalenţa screening-ului antigenului specific al prostatei (PSA) . Mortalitatea standardizată în funcţie de vârstă este cuprinsă între 15 şi 37 la 100 000. Este cel mai frecvent cancer la bărbaţi, în Europa înregistrându-se un număr estimat de 382 000 de cazuri în anul 2008. În UE, mortalitatea anuală este 30,6/100 000 de bărbaţi/ an, iar în anul 2008 s-au înregistrat aproape 90 000 de decese, situându-se astfel pe locul trei în clasamentul deceselor cauzate de cancer la bărbaţi .

Formele subclinice de cancer prostatic sunt frecvente la bărbaţii cu vârsta > 50 ani. Screeningul populaţional al bărbaţilor sănătoşi cu vârste între 55 şi 69 de ani, prin dozarea PSA, reduce mortalitatea prin cancer de prostată cu 20%. Au fost publicate şase studii clinice şi o metaanaliză care au evaluat rolul screening-ului, iar trei dintre acestea au avut iniţial un design de evaluare a mortalităţii cauzate de cancerul de prostată . După o perioadă mediană de urmărire de 11 ani, studiul clinic european de evaluare a screening-ului a demonstrat o reducere relativă a riscului de deces cauzat de cancer prostatic cu 21% în populaţia evaluată (29% după ajustarea în funcţie de noncomplianţă). Totuşi, a fost necesară evaluarea prin screening a 1055 de bărbaţi şi aplicarea tratamentului la 37 de bărbaţi pentru împiedicarea decesului cauzat de cancer prostatic la un pacient. După 11 ani de urmărire, nu s-a constatat o reducere a mortalităţii generale dacă s-a comparat populaţia monitorizată cu ajutorul PSA cu populaţia nemonitorizată. Într-o analiză ulterioară a studiului european de screening, s-a demonstrat că beneficiile screening-ului au fost diminuate de reducerea numărului de ani-viaţă ajustaţi în funcţie de calitate.

Într-un amplu studiu internaţional multicentric de faza III (TAX327) , au fost comparate două regimuri diferite de docetaxel cu prednison cu o combinaţie de mitoxantronă şi prednison. Au fost recrutaţi 1006 pacienţi care au fost randomizaţi pentru a primi docetaxel 30 mg/m2 săptămânal timp de cinci din fiecare 6 săptămâni, docetaxel 75 mg/m2 o dată la 3 săptămâni şi mitoxantronă 12 mg/m2 o dată la 3 săptămâni. Pacienţii din toate braţele studiului au primit prednison. Supravieţuirea mediană a fost de 19,2 luni pentru braţul cu docetaxel administrat la 3 săptămâni, de 17,8 luni pentru braţul cu docetaxel săptămânal şi de 16,3 luni după mitoxantronă. Aproape un sfert din pacienţii trataţi cu docetaxel au înregistrat ameliorări semnificative ale calităţii vieţii. Aproape jumătate din

pacienţii trataţi cu docetaxel au prezentat o scădere de 50% a valorilor PSA. Reacțiile adverse ale chimioterapiei cu docetaxel au inclus neutropenia de grad III sau IV la 32% dintre pacienţii trataţi cu docetaxel o dată la 3 săptămâni, dar numai la 1,5% dintre cei trataţi cu docetaxel săptămânal. Alte reacţii adverse au inclus fatigabilitate, alopecie, diaree, neuropatie, edem periferic şi distrofie masculină. S-a concluzionat că docetaxel administrat o dată la 3 săptămâni a fost superior altor tratamente din perspectiva efectelor paliative şi a prelungirii supravieţuirii. De asemenea, docetaxel asociat cu estramustină este un regim eficace dar pare să fie mai toxic. Regimul standard cu administrare o dată la 3 săptămâni a fost comparat cu administrarea unei doze de 50 mg/m2 o dată la 2 săptămâni, într-un studiu clinic multicentric care a inclus 346 de pacienţi cu CPRC (cancer de prostată rezistent la castrare) metastatic din Finlanda, Irlanda şi Suedia . Regimul cu administrare o dată la 2 săptămâni pare la fel de eficace, dar ar putea fi tolerat mai uşor şi merită să fie studiat în continuare. La unii pacienţi care răspund la chimioterapie se poate înregistra o creştere iniţială a valorilor PSA. Utilizarea celui mai bun nivel de răspuns al PSA în calitate de obiectiv surogat pentru evaluarea supravieţuirii este controversată şi, dacă nu se observă un răspuns fără echivoc al progresiei clinice, evaluarea trebuie amânată cu cel puţin 12 saptamani. Mitoxantrona poate fi avută în vedere dacă există contraindicaţii pentru docetaxel, dar este inferioară din perspectiva efectelor paliative şi nu prelungeşte supravieţuirea.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Osimertinibum, indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel, este compensat în 25 țări din UE: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Cipru, Croația, Danemarca , Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Ungaria, Suedia și Marea Britanie.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Abirateronum cu concentratia de 500 mg in indicația *„ în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel”* ***întrunește*** criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Abirateronum cu adăugarea segmentului populațional *bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază de docetaxel*.

Raport finalizat la data de: 13.04.2022

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