



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABIRATERONUM

INDICAȚIA: *Bixodalan este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:*

- *tratamentul neoplasmului de prostată, în stadiu metastazic, cu nivel crescut de risc, recent diagnosticat, care răspunde la tratament (mHSPC), la bărbații adulți, în combinație cu terapie de privare de hormoni androgeni (TPA)*
- *tratamentul neoplasmului de prostată metastatic, rezistent la orhiectomie (mCRPC), la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de hormoni androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic*

Data depunerii dosarului 20.02.2023

Numărul dosarului 5501/5503

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ABIRATERONUM

1.2. DC: Bixodalan 1000 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L02BX03

1.4. Data eliberării APP: 7 septembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: S.C. Sandoz S.R.L.

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	1000 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID conținând un absorbant de oxigen x 30 compr. film.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	Bixodalan 1000 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	7362,95 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	245,43 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Bixodalan este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

- tratamentul neoplasmului de prostată, în stadiu metastazic, cu nivel crescut de risc, recent diagnosticat, care răspunde la tratament (mHSPC), la bărbații adulți, în combinație cu terapie de privare de hormoni androgeni (TPA)*
- tratamentul neoplasmului de prostată metastatic, rezistent la orhiectomie (mCRPC), la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de hormoni androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic*



Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu o specializare corespunzătoare.

Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (un comprimat) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente (vezi mai jos „Mod de administrare”). Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele crește expunerea sistemică la abirateronă .

Doza de prednison sau prednisolon

Pentru mHSPC, Bixodalan este utilizat împreună cu prednison sau prednisolon 5 mg zilnic.

Pentru mCRPC, Bixodalan este utilizat împreună cu prednison sau prednisolon 10 mg zilnic.

La pacienții la care nu s-a efectuat orhiectomie, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Monitorizare

Concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni, în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. De asemenea, trebuie monitorizate lunar tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide. Cu toate acestea, pacienții cu risc major de insuficiență cardiacă congestivă trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament și, ulterior, lunar.

La pacienții cu hipopotasemie pre-existentă sau la cei care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu abirateronă, trebuie avută în vedere menținerea nivelului de potasiu al pacientului la o valoare $\geq 4,0$ mM.

La pacienții care dezvoltă toxicități de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid, tratamentul trebuie întrerupt și se va institui atitudinea medicală adecvată. Tratamentul cu abirateronă nu trebuie reinițiat până la remiterea simptomelor toxicității la gradul 1 sau la nivelul inițial. În cazul în care se omite o doză zilnică pentru oricare dintre Bixodalan, prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.

Hepatotoxicitate

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului (creșterea concentrațiilor alaninaminotransferazei [ALT] sau creșterea concentrațiilor aspartataminotransferazei [AST] de peste 5 ori față de limita superioară a valorilor normale [LSVN]), tratamentul trebuie întrerupt imediat. Reluarea tratamentului după revenirea valorilor testelor funcționale hepatice la valorile inițiale se poate face cu o doză redusă de 500 mg (jumătate de comprimat) o dată pe zi. Pentru pacienții la care se reia tratamentul, concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate cel puțin la interval de două săptămâni în primele trei luni și, ulterior, lunar. În cazul în care hepatotoxicitatea reapare la doza redusă de 500 mg pe zi, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (concentrații ale ALT sau ale AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.



Insuficiență hepatică

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

S-a dovedit că prezența insuficienței hepatice moderate (clasa B conform clasificării Child-Pugh)³ crește expunerea sistemică la abirateronă de aproximativ 4 ori după administrarea pe cale orală de doze unice de 1000 mg acetat de abirateronă. Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de acetat de abirateronă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). Nu se pot face recomandări privind ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea abirateronei trebuie evaluată cu atenție, astfel încât beneficiile să depășească posibilele riscuri.

Abiraterona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

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 abirateronei nu este relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Bixodalan se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă.

Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei 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*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ABIRATERONUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la 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, astfel:

- la poziția 91, concentrația de 250 mg, adnotat cu simbolul ****1Ω** (se utilizează pentru indicațiile 2 și 3, în cadrul contractului cost volum).



- la poziția 151, concentrația de 500 mg, adnotat cu simbolul **1 (se utilizează pentru indicațiile 1, 2 și 3)

*NOTĂ: Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.*

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 bărbați 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 bărbați 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;
- boală 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 ejeecție 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 înainte de chimioterapie
- 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 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 250mg (se utilizează pentru indicațiile 2 și 3, în cadrul contractului cost volum) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicațiile 1, 2 și 3).

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 sau 2 comprimate filmate de 500 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. Prescriptori:

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.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2.1. Creare adresabilitate pacienți: adăugarea concentrației de 1000 mg, necesară creșterii complianței pacienților la tratament

Bixodalan 1000 mg se adresează pacienților adulți, cu neoplasm de prostată metastatic, cu nivel crescut de risc, recent diagnosticat, care răspunde la tratament (mHSPC), în combinație cu terapie de privare de hormoni androgeni (TPA) sau rezistent la orhiectomie (mCRPC), la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de hormoni androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

Conform RCP, doza recomandată este de 1000 mg (un comprimat) ca doză unică zilnică. Astfel, spre deosebire de forma farmaceutică comprimat filmat 250 mg, care se administrează sub forma de 4 comprimate, respectiv forma farmaceutică comprimate filmate de concentrație 500 mg a cărei administrare

este de 2 comprimate pe zi, Bixodalan 1000 mg se administrează o singură dată pe zi, crescând astfel compliancea și aderența pacientului la tratament.

3. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

Conform RCP doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg sau un comprimat de 1000 mg) ca doză unică zilnică în tratament cronic. Chiar dacă medicamentul se administrează *în asociere cu prednison sau prednisolon*, pentru analiza de impact financiar nu vom lua în calcul costul *prednisonului/prednisolonului*, deoarece atât medicamentul evaluat cât și comparatorul se administrează în aceeași schemă terapeutică.

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)
Bixodalan 1.000 mg	Cutie cu 30 comprimate	7362,95	245,43 lei	89.581,95 lei
Bixodalan 500 mg	Cutie cu 60 comprimate filmate	7383,38	123,05 lei	89.826,5 lei

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT-unitate terapeutică

Comparând costurile celor două concentrații, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrare medicamentului Bixodalan 1000 mg prin comparație cu Bixodalan 500 mg, generează cheltuieli mai mici cu 0,27 % față de Bixodalan 1000 mg, deci un impact bugetar neutru.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Abirateronum și DC Bixodalan 1000 mg în indicațiile *"în asociere cu prednison sau prednisolon în:*

- ***tratamentul neoplasmului de prostată, în stadiu metastazic, cu nivel crescut de risc, recent diagnosticat, care răspunde la tratament (mHSPC), la bărbații adulți, în combinație cu terapie de privare de hormoni androgeni (TPA)***
- ***tratamentul neoplasmului de prostată metastatic, rezistent la orhiectomie (mCRPC), la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de hormoni androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic***" întrunește criteriile de adăugare 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.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Abirateronum și DC Bixodalan 1000 mg și includerea concentrației de 1000 mg pentru indicațiile „**în asociere cu prednison sau prednisolon în:**

- **tratamentul neoplasmului de prostată, în stadiu metastazic, cu nivel crescut de risc, recent diagnosticat, care răspunde la tratament (mHSPC), la bărbații adulți, în combinație cu terapie de privare de hormoni androgeni (TPA)**
- **tratamentul neoplasmului de prostată metastatic, rezistent la orhiectomie (mCRPC), la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de hormoni androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic ”.**

Raport finalizat la data de 21.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu