



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: TRIPTORELINUM**

**INDICAȚII: *cancer de prostată***

**Data depunerii dosarului**

**27.05.2020**

**Numărul dosarului**

**8593**

**SOLICITARE: Eliminarea notării cu (\*\*)**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Triptorelinum

1.2. Cod ATC: LO2AE04

1.3. *Indicațiile terapeutice:*

- Carcinom de prostată - tratamentul de atac al carcinomului de prostată, hormonodependent, în stadiu avansat cu metastaze (înaintea formei cu eliberare prelungită). Un efect optim al tratamentului este cu atât mai marcat și apare mai frecvent în cazul pacienților cărora nu li s-a administrat anterior niciun alt tratament hormonal-Diphereline 0,1 mg.
- Infertilitate la femei - tratament complementar, în asociere cu gonadotropine (hMG, FSH, hCG) în cursul inducerii ovulației, în vederea fertilizării in vitro urmată de transfer embrionar (FIVETE)-Diphereline 0,1 mg.
- Diphereline 22,5 mg este indicat în tratamentul cancerului de prostată hormono-dependent cu invazie locală sau metastatic.
- Diphereline 22,5 mg este indicat în tratamentul, concomitent și ulterior radioterapiei, cancerului de prostată hormono-dependent cu invazie locală sau metastatic.

Diphereline 3,75 mg

- Tratamentul carcinomului de prostată localizat cu risc ridicat sau local avansat, în combinație cu radioterapia. Tratamentul carcinomului de prostată metastazat. Un efect optim al tratamentului este cu atât mai marcat și apare mai frecvent în cazul pacienților cărora nu li s-a administrat anterior niciun alt tratament hormonal.
- Pubertate precoce de origine centrală (înainte de 8 ani la fete și înainte de 10 ani la băieți)
- Endometrioză genitală și extragenitală (stadiul I până la IV) Tratamentul nu trebuie administrat mai mult de 6 luni . Nu se recomandă efectuarea unei o a doua cure de tratament cu triptorelină sau cu alți analogi de GnRH.
- Infertilitate la femei- Tratament complementar, în asociere cu gonadotropine (hMG, FSH, hCG) în cursul inducerii ovulației, în vederea fertilizării in vitro urmată de transfer embrionar (FIVETE).
- Tratament preoperator al fibromului uterin
  - când este asociat cu anemie (hemoglobinemie sub 8g/dl);
  - când este necesară o reducere a mărimii fibromului pentru a facilita sau modifica tehnica chirurgicală: chirurgie endoscopică, chirurgie transvaginală. Durata tratamentului se reduce la 3 luni.



Diphereline 11,25 mg

- Tratamentul carcinomului de prostată local localizat cu risc ridicat sau local avansat, în combinație cu radioterapia. Tratamentul carcinomului de prostată metastazat. Un efect optim al tratamentului este cu atât mai marcat și apare mai frecvent în cazul pacienților cărora nu li s-a administrat anterior niciun alt tratament hormonal.
- Endometrioză genitală și extragenitală (stadiul I până la IV). Tratamentul nu trebuie administrat mai mult de 6 luni. Nu se recomandă efectuarea unei o a doua cure de tratament cu triptorelină sau cu alți analogi de GnRH.
- Pubertate precoce de origine centrală (înainte de 8 ani la fete și înainte de 10 ani la băieți)

#### 1.4 Compensare actuală

Medicamentul a fost inclus în Hotărârea de Guvern 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 - Sublista B DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință - Poziția 149.*

1.5 Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), Forma farmaceutică și Concentrația medicamentului, Pretul cu amănuntul maximal cu TVA, conform Canamed.

Medicamentele inovative corespunzătoare DCI Triptorelinum:

Deținător APP: Ipsen Pharma Franța

Cod_cim	Denumire produs	Formă	Concentrație	DCI	Ambalaj	Preț produs cător	Preț ridicata maximal fără TVA	Preț amănuntul I maximal cu TVA
<b>W557250</b> <b>01</b>	DIPHEREL INE 0.1 mg	LIOF. + SOLV. PT. SOL. INJ.	0,1 mg	Triptorelinu m	Cutie x 7 flac. cu liof. pt. sol. inj. + 7 fiole x 1 ml (2 ani)	72,43	81,12	102,57
<b>W557260</b> <b>01</b>	DIPHEREL INE 11.25 mg	LIOF. + SOLV. PT. SUSP. INJ. ELIB.	11,25 mg	Triptorelinu m	Cutie x 1 flacon cu liofilizat + 1 fiola x 2 ml solvent, 1 seringă x 3 ml + 2 ace pt.	570,06	600,06	692,22



PREL.

injecție (2 ani)

<b>W626180</b>	DIPHEREL	PULB. SI	22,5 mg	Triptorelinu	Cut. cu 1flac. cu capacitatea de 6 ml din sticlă ușor colorată cu pulb.pt.susp inj. cu elib.prel.+1 fiolă din sticlă incoloră, cu 2 ml sol.(apa pt. prep. inj.) pt. reconst. susp. inj. + 1 blist. din PVC care conține 1 seringă din PP cu 2 ace	2060,0	2090,01	2316,26
<b>01</b>	INE 22,5 mg	SOLV. PT. SUSP. INJ. CU ELIB. PREL.		m		1		
<b>W557270</b>	DIPHEREL	LIOF. + SOLV.	3,75 mg	Triptorelinu	Cutie x 1 flacon cu liofilizat + 1 fiolă x 2 ml solvent, 1 seringă x 3 ml + 2 ace pt. injecție (2 ani)	275,13	302,64	368,03
<b>01</b>	INE 3.75 mg	PT. SUSP. INJ. ELIB. PREL.		m				
Deținător APP : Fering GMBH-Germania								
Cod_cim	Denumire produs	Formă	Concentrații	DCI	Ambalaj	Preț produs	Preț ridicata maxima fără TVA	Preț amănuntul maximal cu TVA
<b>W5805900</b>	GONAPEPT	SOL.	0,1 mg/1 ml	Triptorelinu	Cutie cu 7 seringi preumplute din sticlă incoloră x 1 ml sol. inj. (3 ani	139.3	153.23	187.06
<b>1</b>	YL ZILNIC	INJ.	0,1 mg/1 ml	um				

2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (\*), (\*\*), (\*\*\*) SAU (\*\*\*\*):

Conform Ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile in baza carora se poate realiza eliminarea notării cu (\*\*) a unei DCI deja compensate sunt:

a) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;

b) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);



c) Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

d) Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

2.a) Medicamentul este corespunzător unui DCI deja compensat și considerat standard terapeutic (prima linie de tratament ) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare pentru indicația cancer de prostată

2.a) 1. Recomandările ghidurilor de practică clinică ESMO pentru cancer de prostată

Ghidurile de practică clinică ESMO actualizate în 2019 recomandă terapia de deprivare androgenică (ADT) ca fiind tratamentul de primă linie la bărbații cu risc ridicat, în faza localizată și local avansată, după cum urmează:

Managementul bolii în stadiul local/regional:

- Opțiunile terapeutice pentru pacienții cu cancer de prostate cu risc ridicat sau avansat local include o sesiune RT (radioterapie) externă, plus un tratament hormonal (I, B) sau RP plus limfadenectomia pelvină (III, B).

Managementul bolii în stadiul local avansat:

- Se recomandă ADT neoadjuvant și concomitent timp de 4-6 luni pentru bărbații care primesc RT radical pentru boala cu risc ridicat, și ar trebui să fie luată în considerare pentru bărbații cu risc intermediar de boală (I, A).
- ADT adjuvant, timp de 2-3 ani, este recomandat bărbaților care primesc terapie hormonală neoadjuvantă și RT radicală, care prezintă un risc ridicat de mortalitate prin cancer de prostată.

Managementul bolii în stadiu avansat/metastatic:

- ADT continuu este recomandat ca tratament de primă linie în boala metastatică, hormonală naivă (I, A).
- Bărbații care încep ADT ar trebui să fie informați că tratamentul reduce oboseala și îmbunătățește calitatea vieții (I, A).
- ADT plus docetaxel este recomandat ca tratament de primă linie boală metastatică, hormonală naivă, la bărbați care primesc chimioterapie (I, A).



## 2.a) 2. Recomandările ghidurilor de practică clinică NCCN pentru cancer de prostată

Ghidurile de practică clinică NCCN actualizate în 2019 recomandă ADT (Triptorelinum) în tratamentul standard de prima linie al pacienților cu risc crescut și foarte crescut, după cum urmează:

- La pacienții în stadiul clinic localizat (N0M0)
- La pacienții în stadiul regional (N1M0)
- La pacienții fără metastaze (M0) cu PSA mărit sau recurent, prostatectomie radicală sau RT (pacienții naivi la castrare)
- La pacienții cu metastaze (M1), naivi la castrare

## 2.a) 3. Recomandările ghidurilor de practică clinică ale Asociațiilor Medicale de Urologie din Europa și America (EAU și AUA)

Ghidurile EAU și AUA pledează pentru o abordare mai activă a managementului bolii pentru pacienții cu risc crescut. Cu cât boala este mai avansată, cu risc de progresie, cu PSA crescut recurent, cu atât și riscul de moarte prematură crește, astfel încât este considerată necesară o intervenție mai activă. La pacienții al caror risc de progresie este intermediar sau scăzut, este luată în considerare prostatectomia radicală.

Tratamentul optim al cancerului de prostată asigură o supraviețuire prelungită fără progresie pentru mulți pacienți cu boală localizată, dar rareori este curativ la pacienții cu tumori avansate local. Chiar dacă cancerul este localizat la prostată, un număr substanțial de pacienți vor dezvolta tumori diseminate după terapia chirurgicală locală sau cu radiații. Tumorile local avansate și metastatice nu sunt în prezent curabile.

Progresia bolii este în general asociată cu transferul îngrijirii de la urolog la oncolog, unde poate fi luată în considerare o gamă largă de tratamente potențiale.

## 2.b) Medicamentul este corespunzător unui DCI deja compensat, care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

### 2.b) 1. Cancerul de prostată -epidemiologie: incidență, prevalență, mortalitatea

Conform ultimelor date Globocan, cancerul de prostată este o boală cu impact semnificativ în rândul populației masculine, atât la nivel mondial, cât și la nivel național.

În 2018 la nivel mondial au existat 1.276.106 cazuri noi, reprezentând 7% din toate tipurile de cancer, ocupând locul 2 ca număr de cazuri, după cancerul de sân. Numărul de cazuri de cancer de prostată a crescut cu 42% față



de anul 2008, când au existat 899.000 de noi cazuri la nivel mondial. În ceea ce privește prevalența la 5 ani, cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer la bărbați, atât în regiunile mai puțin dezvoltate economic, cât și în cele mai dezvoltate.

Mortalitatea determinată de cancerul de prostată a fost în 2018 de 358.989 de cazuri la nivel mondial, având o proporție de 3,7% din totalul deceselor și ocupând locul 7 din totalul deceselor.

Odată cu creșterea creșterii populației, a îmbătrânirii și a adoptării procedurilor de screening eficiente, se estimează că incidența cancerului de prostată la nivel mondial va crește la 2,3 milioane de cazuri noi și 737.994 de decese până în 2040.

În România, incidența cancerului de prostată a fost în anul 2018 de 6.029 de cazuri noi, ocupând locul 4 ca număr de cazuri din totalul tipurilor de cancer, după cancerul pulmonar, de colon și de sân. Prevalența la 5 ani a fost de 19,971 de cazuri, adică 9,8% din totalul tipurilor de cancer.

Conform estimărilor, până în anul 2040, în România incidența va ajunge la 7,578 de cazuri noi, iar mortalitatea va ajunge la 3,275 decese datorită cancerului de prostată, adică 5,5% din totalul deceselor datorate cancerului, cu orice localizare.

#### 2.b) 2. Cancerul de prostată - diagnostic și stadializare

Diagnosticul depinde de depistarea adenocarcinomului prin mijloace specifice de diagnostic (examinare rectală, determinarea antigenului specific de prostată din ser-PSA, determinarea biomarkerului PCa3) sau biopsie de prostată.

Stadializarea tumorii se face folosind clasificarea TNM standard a T1-T4 pentru tumora primară în boala localizată, prin implicarea regională a ganglionilor limfatici (N) și metastaze îndepărtate (M). Este folosit și Scorul Gleason, un scor ridicat fiind asociat cu un grad mare de agresivitate a tumorii și cu un PSA ridicat, ambii parametri fiind relevanți pentru o stadializare corectă.

Modurile în care cancerul de prostată poate progresa depinde de existența metastazelor, sau dacă nivelul de PSA permite sau nu castrarea chirurgicală.

#### 2.b) 3. Cancerul de prostată - progresie și prognostic

Cu toate că ratele inițiale de răspuns la tratament sunt considerate a fi excelente, majoritatea cancerelor de prostată vor progresa în 2-3 ani până la nivelul CRPC (cancer de prostată rezistent la castrare), cu creșteri notate în invazia și malignitatea celulelor.



Deși doar 3% dintre bărbați mor ca rezultat direct al cancerului de prostată, este o boală cronică gravă, ce afectează calitatea vieții pacienților.

Pentru pacienții cu tumori localizate și fără afectare regională a ganglionilor limfatici sau metastaze la distanță, prognosticul este bun, cu supraviețuire de 10 ani peste 90%. Acești pacienți pot fi tratați sau monitorizați în funcție de mai mulți factori clinici și de preferințele pacientului.

Dacă tumora este localizată, dar cuplată cu un scor Gleason mare, rezultatul este de obicei mult mai rău. Riscul de mortalitate la 15 ani la pacienții cu boală localizată cu vârste cuprinse între 55 și 74 de ani este de 44%-93% pentru un scor mai mare de 6. Un scor ridicat de Gleason este puternic predictiv pentru un rezultat nefavorabil și o mare probabilitate ca moartea să se datoreze cancerului de prostată și nu cauzelor concurente.

Există foarte puține date despre evoluția și rata mortalității la pacienții netratați, cu cancer de prostată avansat la nivel local și aproape deloc pentru cei cu boală metastatică. Cu toate acestea, aceleași principii se aplică cu scorul Gleason, nivelurile PSA și gradul de implicare nodală care determină riscul și prognosticul. Ghidurile clinice recomandă opțiuni de tratament în funcție de nivelul de risc.

2.c) Medicamentul este corespunzător unui DCI deja compensat la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar

Triptorelinum este un decapeptid (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) și un agonist hormonal care eliberează gonadotropină (agonistul GnRH) utilizat ca acetat sau săruri, care a fost brevetat în 1975 și aprobat pentru uz medical în 1986, și nu mai deține un brevet valabil în prezent.

3.d) Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost-volum-rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

Nu este cazul.

### **Costul terapiei**

Calculul anual al terapiei cu triptorelinum va fi estimat în funcție de prețul cel mai scăzut al medicamentelor inovative listate în CANAMED-ul în vigoare.

Calculul terapiei cu triptorelinum a putut fi efectuată utilizând doza zilnică medie (DDD), întrucât aceasta se regăsește în RCP-urile pentru triptorelinum publicate în nomenclator pe site-ul ANMDMR și pe site-ul WHO/ATC/DDD Index.





Pentru stabilirea costurilor de tratament, s-au extras din Canamed următoarele concentrații de Triptorelinum (de la Ipsen Pharma Franța):

**Diphereline 0,1 mg** – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 102,57 lei.

**Diphereline 11,25 mg** – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 692,22 lei.

**Diphereline 22,5 mg** – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 2316,26 lei.

**Diphereline 3,75 mg** – preț cu amănuntul maximal cu TVA inclus 368,03 lei.

DDD-urile din tabelul de mai jos se referă la tratamentul cancerului (sân, endometrial și prostatic)

ATC	Denumire substanță activă	DDD	Cale administrare
L02AE04	Triptorelinum	0,134 mg	Parenteral depozit inj.
		0,1 mg	Parenteral

Costul anual al terapiei pentru fiecare din formele prezentate:

Denumire produs	Concentrație	DCI	Ambalaj	Preț amănuntul cu TVA	DD D	Cost per DDD	Durata tratamentului (zile)	Cost pentru un an tratament
<b>Diphereline 0,1 mg</b>	0,1 mg	Triptorelinum	Cutie x 7 flac. cu liof. pt. sol. inj. + 7 fiole x 1 ml (2 ani)	102,57	0,1 mg	14,65	365	5347,25 lei
<b>Diphereline 11,25 mg</b>	11,25 mg	Triptorelinum	Cutie x 1 flacon cu liofilizat + 1 fiola x 2 ml solvent, 1 seringă x 3 ml + 2 ace pt. injecție (2 ani)	692,22	0,1 mg	6,15	365	2244,75 lei
<b>Diphereline 22,5 mg</b>	22,5 mg	Triptorelinum	Cut. cu 1flac. cu capacitatea de 6 ml din sticlă ușor colorată cu pulb.pt.susp inj. cu elib.prel.+1 fiolă din	2316,26	0,1 mg	10,29	365	3757,48 lei



			sticlă incoloră, cu 2 ml sol. (apa pt. prep. inj.) pt. reconst. susp. inj. + 1 blist. din PVC care conține 1 seringă din PP cu 2 ace					
<b>Dipherelin</b> <b>e</b> <b>3,75 mg</b>	3,75 mg	Triptorelinu m	Cutie x 1 flacon cu liofilizat + 1 fiolă x 2 ml solvent, 1 seringă x 3 ml + 2 ace pt. injecție (2 ani)	368,03	0,1 mg	9,81	365	3582,15 lei

### CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că DCI Triptorelinum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea notării cu (\*\*\*) conform ordinului 861/2014, anexa 2, punctul B, aliniatul 7, literele a), b) și c).

### RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, *Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 149 și eliminarea adnotării cu (\*\*\*) a DCI Triptorelinum.*

Raport finalizat la data de : 19.02.2021

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