



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ENZALUTAMIDUM**

***INDICAȚIE: în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH)***

**Data depunerii dosarului**

**30.04.2024**

**Numărul dosarului**

**14564**

**Neincludere**



## 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: 21 Iunie 2013

1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu E 40</b>
<b>Concentrație</b>	Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	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 Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 979/30.09.2024:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>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)</b>
<b>Concentrație</b>	40 mg
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	12.588,27 RON
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	112,39 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

### Indicația terapeutică:

Xtandi este indicat în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH).

Tratamentul cu enzalutamidă trebuie inițiat și supervizat de un medic specialist cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.

### Doze și mod de administrare

*Doza recomandată* este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

La pacienții la care nu s-a efectuat orhiectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH).

#### Doze omise

Dacă un pacient omite doza de Xtandi la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie administrată cât se poate de repede.

Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

#### Mod de administrare

Xtandi este destinat administrării orale. Comprimatele filmate nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate ci trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

#### 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.*

#### Mecanism de acțiune

Este cunoscut faptul că neoplasmul de prostată este sensibil la hormonii androgeni și răspunde la inhibarea semnalizării receptorilor androgenici. În pofida valorilor plasmatică scăzute sau chiar nedetectabile de hormoni androgeni, semnalizarea receptorilor androgeni continuă să promoveze progresia bolii. Stimularea creșterii celulelor tumorale prin intermediul receptorilor androgenici necesită localizarea în nucleu și legarea de ADN. Enzalutamida este un inhibitor potent al semnalizării la nivelul receptorilor androgenici care blochează câteva etape din calea de semnalizare la nivelul receptorului androgenic. Enzalutamida inhibă competitiv legarea hormonilor androgeni de receptorii androgenici, și, prin urmare, inhibă translocația nucleară a receptorilor activați și inhibă asocierea receptorilor androgenici activați cu ADN-ul, chiar și în condițiile supra-exprimării receptorilor androgenici în celulele tumorale din neoplasmul de prostată rezistent la medicamente anti-androgenice. Tratamentul cu enzalutamidă determină reducerea creșterii celulelor tumorale din neoplasmul de prostată și poate induce moartea celulelor



tumorale și regresia tumorală. În studiile preclinice, enzalutamida nu a prezentat activitate agonistă pe receptorii androgenici.

### Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Astellas Pharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC Xtandi 40 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Xtandi este indicat în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „*Criterii de adăugare a unei DCI compensate*”. S-a solicitat adăugarea unei noi linii de tratament, indicațiile rambursate necondiționat fiind: tratamentul bărbaților adulți cu CPRC (cancer de prostată rezistent la castrare) 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; tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut de a dezvolta boală metastatică.

Precizăm că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC XTANDI 40 mg comprimate filmate **a mai fost evaluat pentru indicația de la punctul 1.9, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.4 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi” și a primit decizie de includere condiționată în Listă:** Decizia 271/14.03.2024 și Decizia 37/11.01.2023.

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, actualizată, medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM este inclus în Sublista C, 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 nr.106, adnotat cu simbolul „\*\*1Ω” și poziția 175, adnotat cu simbolul „\*\*1”.*

#### NOTĂ:

*Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.*

*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.*

### **“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.**



**Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**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.**

**Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**3. Tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut de a dezvolta boală metastatică.**

**Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală**

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere:**

#### **A. Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

- 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:
  - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
  - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria în Solid Tumors - RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq 2.0$  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 docetaxelul:
  - 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).
  - pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor  $< 4$  pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

#### **B. Pentru indicația nr. 3**

- Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără caractere de celulă "în inel cu pecete" sau caractere de celulă mică
- Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerele) confirmată imagistic - cu excepția metastazelor ganglionare pelvine  $< 1,5$  cm, situate inferior de bifurcația aortică; dacă pacientul prezintă o leziune osoasă suspectă pe imagistica de screening osos, acesta este eligibil pentru tratament numai dacă a doua imagistică (CT sau IRM) infirmă prezența acesteia
- Rezistent la castrare (CPRC) și risc crescut de a dezvolta boală metastatică conform criteriilor:
  - nivel al testosteronului  $< 1,7$  nmoli/litru) asociat cu progresia biochimică - adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA  $> 2$  ng/ml conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020)
  - Timp de dedublare al PSA  $\leq 10$  luni
- Tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihietomie bilaterală (castrare medical sau chirurgicală)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Vârsta  $\geq 18$  ani
- .....

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **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[...]

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în *Tabelul nr. 1* din OMS nr. 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

<b>Nr. crt.</b>	<b>Criterii</b>	<b>Detalii</b>
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „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. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

### **2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți**

Cancerul de prostată sensibil la terapia hormonală este definit ca absența dovezilor de rezistență la castrare (cancer de prostată care progresează în ciuda nivelurilor de castrare ale testosteronului în timpul tratamentului cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRHa) sau după orhiectomie bilaterală).

La nivel mondial, cancerul de prostată ocupă locul al doilea ca incidență a cancerului și al cincilea ca mortalitate prin cancer la bărbați. În anul 2020 în Europa, numărul de cazuri noi de cancer de prostată a fost de aproximativ 473.344, iar numărul de decese a fost de aproximativ 108.088.

La momentul diagnosticului, cancerul de prostată se poate prezenta ca boală localizată, boală local avansată sau boală metastatică. În ciuda utilizării la scară largă a antigenului specific prostatic (PSA) pentru screening-ul și

depistarea precoce a cancerului de prostată, 2% până la 43% dintre pacienți prezintă un diagnostic inițial de boală metastatică. Stadializarea cancerului de prostată se face utilizând clasificarea TNM (Clinical Tumor Node Metastasis), Scorul Gleason și/sau sistemul de clasificare actual al Societății Internaționale de Patologie Urologică.

Prognosticul pacienților cu cancer de prostată scade considerabil odată cu dezvoltarea metastazelor (rata de supraviețuire globală la 5 ani este de 30%). Decesul pacienților cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare are loc de obicei în decurs de 24 până la 48 de luni de la debutul rezistenței la castrare în stadiu metastatic și este de obicei precedat de o secvență de evenimente marcante asociate cu deteriorarea stării generale și agravarea simptomelor, inclusiv durere și cașexie. Factorii de prognostic care influențează supraviețuirea în cancerul de prostată metastatic sensibil la castrare (mCPSH) includ nivelul ridicat al antigenului specific prostatic (PSA) la diagnostic, scorul Gleason ridicat, stadiul avansat al tumorii primare, vârsta mai tânără și prezența metastazelor osoase.

Boala localizată poate fi supusă unei intervenții curative primare, cum ar fi intervenția chirurgicală sau radioterapia, cu toate acestea, o proporție semnificativă de pacienți prezintă o recidivă a bolii și necesită tratament sistemic.

La debutul bolii, celulele canceroase sunt dependente de androgeni pentru creștere și supraviețuire. Prin urmare, privarea acestora de androgeni reprezintă o formă primară de terapie. Astfel de cancere de prostată sunt denumite dependente de androgeni sau sensibile la hormoni, iar tratamentele care scad nivelurile de androgeni sau blochează activitatea androgenilor le pot inhiba creșterea.

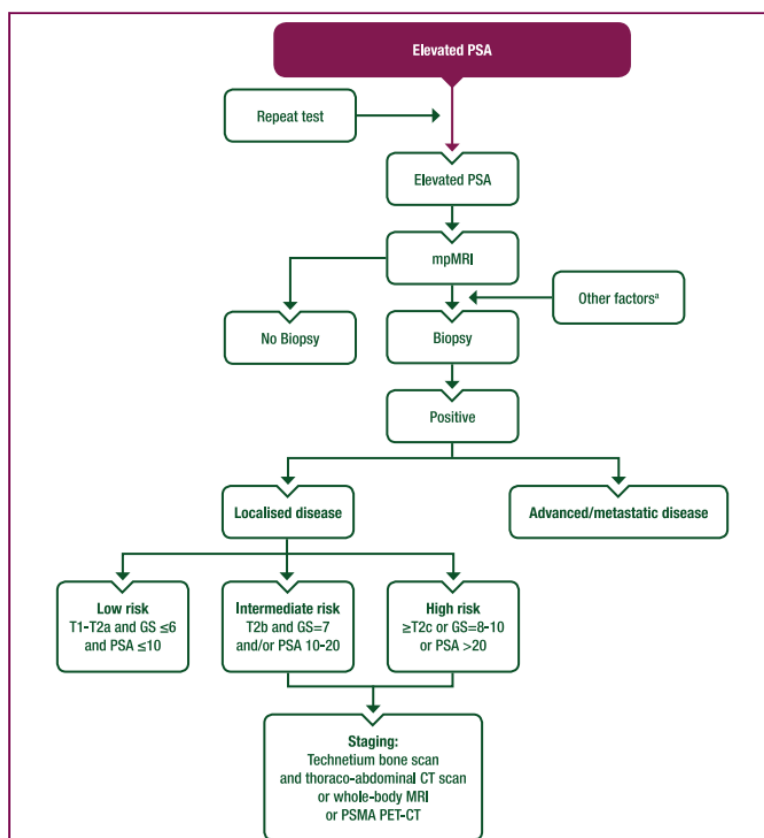
Pacienții cu boală recurentă după tratamentul primar sau cei care prezintă o boală avansată sau metastatică, sunt de obicei tratați cu terapia de privare de androgeni. Inițial, majoritatea pacienților sunt sensibili la privarea de androgeni (castrare), dar în cele din urmă există o progresie de la cancerul de prostată sensibil la hormoni la cancerul de prostată rezistent la castrare (CPRC), unde CPRC este definit ca progresia bolii în cadrul nivelurilor de castrare ale testosteronului (< 50 ng/dL).

Deoarece cancerul de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală este dependent de androgeni, privarea de androgeni a celulelor canceroase este o formă primară de terapie pentru pacienții cu mCPSH. Terapia de deprivare androgenică a fost baza pentru tratamentul pacienților cu mCPSH și are ca rezultat o supraviețuire globală mediană de 3-4 ani. Terapia de deprivare androgenică este definită ca fiind castrarea chirurgicală prin orhiectomie bilaterală sau castrarea medicală cu agoniști sau antagoniști ai hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH). Scopul acestor abordări este de a reduce concentrațiile de testosteron. Deși majoritatea pacienților cu mCPSH au un răspuns inițial la terapia de deprivare androgenică, majoritatea pacienților progresează la cancer de prostată rezistent la castrare într-o perioadă medie de aproximativ 1 an.

Ghidurile ESMO de diagnostic, tratament și monitorizare recomandă screening-ul PSA al bărbaților cu vârsta > 50 ani, al bărbaților > 45 ani cu antecedente familiale de cancer de prostată, al celor afroamericani > 45 de ani și al celor cu mutații ale genelor BRCA1/2 > 40 de ani.

Riscul de cancer de prostată semnificativ clinic este legat de vârstă, etnie, istoric familial, nivelul PSA, raportul PSA liber/total și rezultatele examenului rectal digital. Imagistica prin rezonanță magnetică multiparametrică (mpMRI) este recomandată înainte de biopsia de prostată și este de preferat biopsia de prostată transperineală și nu transrectală ghidată ecografic, urmată de stadializare conform recomandărilor consensului Societății Internaționale de Patologie Urologică.

Figura 1. Algoritm de diagnostic și stadializare în cancerul de prostată



Boala localizată trebuie să fie clasificată în funcție de risc (scăzut, mediu sau cu risc ridicat) pentru stabilirea conduitei terapeutice.

Pacienții cu boală cu risc intermediar ar trebui să fie examinați pentru metastaze folosind RMN sau CT (abdomen și pelvis) și scanare osoasă. Pacienții cu boală cu risc ridicat trebuie să fie examinați pentru metastaze folosind CT (piept, abdomen și pelvis) și scanare osoasă.

Tratamentul mCPSH se bazează pe terapia de privare de androgeni (ADT) în combinație cu terapia hormonală de nouă generație: fie apalutamidă, acetat de abirateron în combinație cu prednison sau prednisolon sau enzalutamidă. Tratamentul cu docetaxel în asociere cu ADT poate fi oferit pacienților eligibili pentru chimioterapie. Aceste strategii au demonstrat un câștig în supraviețuirea globală în comparație cu ADT în monoterapie.

Suprimarea androgenilor se poate face fie prin castrare chimică: tratament hormonal care blochează sinteza androgenilor (agoniști și antagoniști LH-RH +/- antiandrogeni), fie prin castrare chirurgicală.



În cazul cancerelor de prostată metastatice cu volum tumoral redus, se recomandă iradierea prostatei.

Tratamentul sistemic pentru cancerul de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală este prezentat în figura următoare (ESMO).

Figura 2.

Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	ESMO-MCBS score <sup>a</sup>
<b>mHSPC</b>							
Abiraterone—prednisone—ADT	Newly diagnosed high-risk mHSPC in patients in combination with ADT	STAMPEDE <sup>9,20</sup> Phase II/III NCT00268476	Placebo—ADT Median OS: 46 months	OS gain: 33 months	OS: 0.60 (0.50-0.71)	QoL data pending	4 <sup>b</sup> (Form 2a)
Abiraterone—prednisone—ADT	Newly diagnosed high-risk mHSPC in patients in combination with ADT	LATITUDE <sup>11-13</sup> Phase III NCT01715285	Placebo—ADT Median OS: 36.5 months Median PFS: 14.8 months	OS gain: 16.8 months PFS gain: 18.2 months	OS: 0.66 (0.56-0.78) PFS: 0.47 (0.39-0.55)	QoL was not a secondary endpoint	4 <sup>b</sup> (Form 2a)
Abiraterone—ADT ± docetaxel ± RT <sup>c</sup> Overall population	De novo mHSPC	PEACE-1 <sup>3</sup> Phase III NCT01957436	ADT ± docetaxel ± RT Median rPFS: 2.2 years Median OS: 4.7 years	rPFS gain: 2.3 years OS gain: 1 year	rPFS: 0.54 (0.41-0.71) <sup>d</sup> OS: 0.82 (0.69-0.98)	QoL data pending	4 <sup>b</sup> (Form 2a)
Abiraterone—ADT—docetaxel ± RT <sup>c</sup> ADT with docetaxel population	De novo mHSPC	PEACE-1 <sup>3</sup> Phase III NCT01957436	ADT—docetaxel ± RT Median rPFS: 2.0 years Median OS: 4.4 years	rPFS gain: 2.5 years OS gain: 1.5 years <sup>e</sup>	rPFS: 0.50 (0.34-0.71) <sup>d</sup> OS: 0.75 (0.59-0.95)	QoL data pending	4 <sup>b</sup> (Form 2a)
Apalutamide—ADT	mHSPC in combination with ADT	TITAN <sup>14-16</sup> Phase III NCT02489318	Placebo—ADT Median PFS: 22.1 months Median OS: 52.2 months	PFS gain: 23.9 months <sup>f</sup> OS gain: 28.1 months <sup>g</sup>	PFS: 0.48 (0.39-0.60) OS: 0.65 (0.53-0.79)	No QoL benefit Ischaemic heart disease 4.4% versus 1.5%	4 <sup>b</sup> (Form 2a)
Darolutamide—docetaxel—ADT	For adult men with mHSPC	ARASENS <sup>4</sup> Phase III NCT02799602	Docetaxel—ADT Median OS: 48.9 months	OS gain: 23.0 months <sup>h</sup>	OS: 0.68 (0.57-0.80)	QoL was not a prespecified endpoint	4 <sup>b</sup> (Form 2a)
Docetaxel—ADT <sup>i</sup>	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	STAMPEDE <sup>17</sup> Phase II/III NCT00268476	ADT Median OS: 71.0 months	OS gain: 10.0 months	OS: 0.78 (0.66-0.93)	QoL data pending	4 (Form 2a)
Docetaxel—ADT <sup>i</sup>	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	CHAARTED <sup>18-20</sup> Phase III NCT00309985	ADT ITT median OS: 47.2 months	ITT OS gain: 10.4 months	OS: 0.72 (0.59-0.89)	QoL benefits were lower than the described threshold for significance	4 (Form 2a)
Docetaxel—ADT <sup>i</sup>	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	GETUG-15 <sup>21</sup> Phase III NCT00104715	ADT Median OS: 54.2 months	OS gain: 4.7 months	OS: 1.01 (0.75-1.36)	No QoL benefit	No evaluable benefit (Form 2a)
Enzalutamide—ADT First-line treatment	Adult men with mHSPC in combination with ADT	ENZAMET <sup>22,23</sup> Phase III NCT02446405	ADT Median PFS: 24.0 months <sup>j</sup> 3-year OS: 72%	PFS gain: 36.0 months <sup>k</sup> 3-year OS gain: 8%	PFS: 0.40 (0.33-0.49) OS: 0.67 (0.52-0.86) interim OS (P = 0.002; <0.003 threshold for interim analysis)	Improved QoL	4 <sup>b</sup> (Form 2b) <sup>l</sup>
Enzalutamide—ADT	Adult men with mHSPC in combination with ADT	ARCHES <sup>24-26</sup> Phase III NCT02677896	Placebo—ADT Median PFS: 38.9 months 4-year OS: 57%	PFS gain: 10.9 months 4-year OS gain: 14%	PFS: 0.63 (0.52-0.76) OS: 0.66 (0.53-0.81)	No QoL benefit	3 <sup>b</sup> (Form 2b)



### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea enzalutamidei a fost stabilită în cadrul a trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)] la pacienți cu neoplasm de prostată progresiv, la care boala a progresat în timpul terapiei de deprivare androgenică [analog de LHRH sau după orhiectomie bilaterală]. În cadrul studiului PREVAIL au fost înrolați pacienți cu CRPC metastatic cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie, în timp ce în cadrul studiului AFFIRM au fost înrolați pacienți cu CRPC metastatic cărora li s-a administrat anterior docetaxel, iar în studiul PROSPER au fost înrolați pacienți cu CRPC non-metastatic.

**Eficacitatea la pacienții cu mCPSH a fost stabilită într-un studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, multicentric [9785-CL-0335 (ARCHES)].** În cadrul unui alt studiu clinic de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, multicentric [MDV310013 (EMBARK)] a fost stabilită eficacitatea la pacienți cu nmCPSH cu risc crescut de RBC. Toți pacienții cărora li s-a administrat un analog de LHRH sau li s-a efectuat anterior orhiectomie bilaterală, cu excepția cazului în care a fost indicat altceva.

În cadrul brațelor cu tratament activ, Xtandi a fost administrat pe cale orală în doză zilnică de 160 mg. În cele cinci studii clinice (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM și PREVAIL), pacienților li s-a administrat placebo în cadrul grupului de control și nu li s-a impus să utilizeze prednison.

Modificările concentrației serice a PSA în mod independent nu anticipează întotdeauna beneficiul clinic. Prin urmare, în cele cinci studii s-a recomandat ca pacienții să fie menținuți pe tratamentele de studiu respective, până când au fost întrunite criteriile de suspendare sau întrerupere specificate în continuare pentru fiecare studiu.

#### ***Studiul 9785-CL-0335 (ARCHES) (pacienți cu CPSH metastatic)***

Studiul ARCHES a inclus 1 150 pacienți cu mCPSH randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra tratament cu enzalutamidă plus ADT sau placebo plus ADT (ADT definit ca analog LHRH sau orhiectomie bilaterală). Pacienților li sa administrat enzalutamidă în doză de 160 mg o dată pe zi (N = 574) sau placebo (N = 576).

Au fost eligibili pacienții cu cancer de prostată metastatic documentat prin scintigrafie osoasă pozitivă (pentru prezența metastazelor osoase) sau leziuni metastatice la Tomografie Computerizată (TC) sau RMN (pentru evaluarea țesutului moale). Nu au fost eligibili pacienții a cărei extindere a bolii a fost limitată la ganglionii limfatici din regiunea pelviană.

A fost permis ca pacienților să li se administreze până la 6 cicluri de tratament cu docetaxel, cu administrarea finală a tratamentului încheiată în termen de 2 luni de la ziua 1 și cu nicio dovadă de evoluție a bolii în timpul sau după terminarea tratamentului cu docetaxel. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute sau suspectate sau cu boală leptomeningeală activă sau cu antecedente de convulsii sau orice afecțiune care poate predispuce la convulsii.

Caracteristicile demografice și de bază au fost bine echilibrate între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană la randomizare a fost de 70 ani în ambele grupuri de tratament. Majoritatea pacienților din totalul populației au fost

caucazieni (80,5%); 13,5% asiatici și 1,4% negri. Scorul Statusului de Performanță al Grupului de Cooperare Oncologică din Est (ECOG PS) a fost 0 pentru 78% dintre pacienți și 1 pentru 22% dintre pacienți la intrarea în studiu. Pacienții au fost stratificați după volumul mare sau redus al bolii și în funcție de terapia anterioară cu docetaxel pentru cancer de prostată. 37% dintre pacienți au avut boală cu volum redus și 63% dintre pacienți au avut boală cu volum mare. 82% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament cu docetaxel, 2% au primit 1-5 cicluri și 16% au primit anterior 6 cicluri. Administrarea concomitentă de docetaxel nu a fost permisă.

Supraviețuirea în absența progresiei radiologice a bolii (SAPr), bazată pe o evaluare centralizată independentă, a fost criteriul final principal definit ca timpul de la randomizare până la prima dovadă radiologică obiectivă de progresie a bolii sau până la deces (din orice cauze, de la momentul randomizării până la 24 de săptămâni de la întreruperea tratamentului cu medicamentul din studiu), oricare a avut loc prima dată.

Enzalutamida a demonstrat o reducere semnificativă statistic cu 61% a riscului unui eveniment SAPr comparativ cu placebo [RR = 0,39 (ÎI 95%: 0,30, 0,50); p < 0,0001]. Au fost observate rezultate concordante pentru SAPr la pacienții cu un volum mare sau mic de boală și la pacienții care au fost sau nu tratați anterior cu docetaxel. Timpul median până la un eveniment SAPr nu a fost atins pe brațul de tratament cu enzalutamidă și a fost de 19,0 luni (ÎI 95%: 16,6, 22,2) pe brațul de tratament cu placebo.

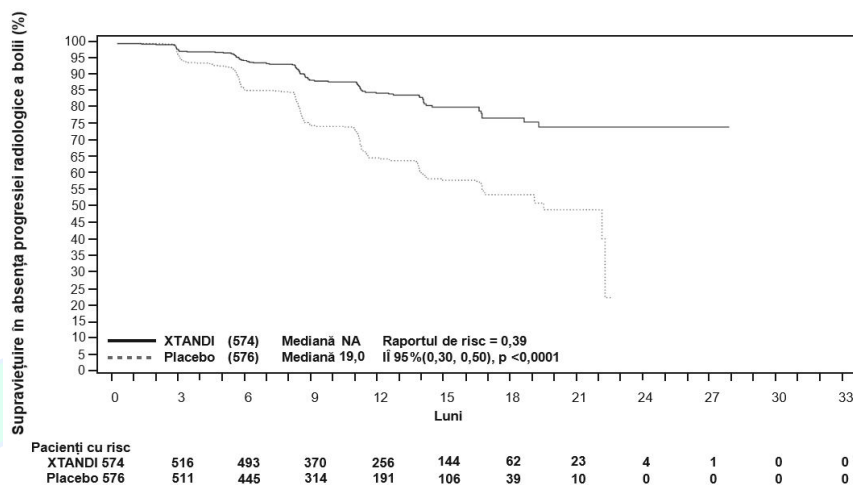
**Tabelul 1: Rezumatul rezultatelor de eficacitate la pacienții tratați cu enzalutamidă sau placebo în studiul ARCHES (analiză de tip intenție-de-a-trata)**

	Enzalutamidă plus ADT (N = 574)	Placebo plus ADT (N = 576)
Supraviețuirea în absența Progresiei Radiologice a bolii		
Număr de evenimente (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Mediană, luni (ÎI 95%) <sup>1</sup>	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Raportul riscului (ÎI 95%) <sup>2</sup>	0,39 (0,30, 0,50)	
Valoarea p <sup>2</sup>	p < 0.0001	

NA = Neatins

1. Calculat utilizând metoda Brookmeyer și Crowley
2. Stratificat în funcție de volumul bolii (scăzut față de crescut) și de utilizarea anterioară a docetaxel (da sau nu)

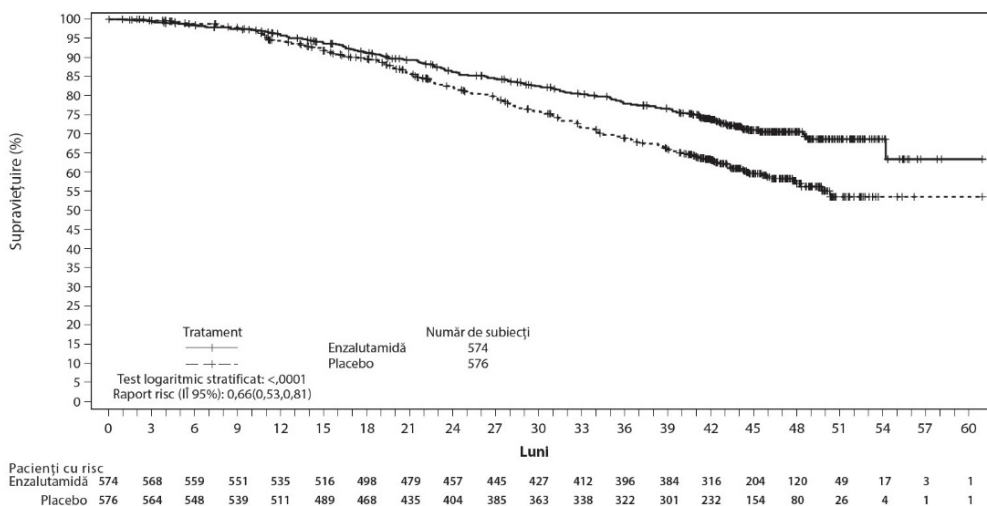
**Figura 3: Curba Kaplan-Meier a SAPr în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-a-trata)**



Criteriile finale secundare cele mai importante de evaluare a eficacității în studiu au inclus timpul până la progresia PSA, timpul până la începerea unei terapii antineoplazice noi, rata PSA nedetectabil (scădere la  $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ) și rata de răspuns obiectiv (RECIST 1.1 bazată pe o evaluare independentă). Pentru toate aceste criterii finale secundare s-a înregistrat ameliorarea semnificativă statistic la pacienții cu enzalutamidă față de cei cu placebo.

Un alt criteriu final secundar important de evaluare a eficacității în studiu a fost supraviețuirea globală. La analiza finală pre-specificată pentru supraviețuirea globală, efectuată în momentul în care au fost observate 356 de decese, a fost demonstrată o reducere semnificativă din punct de vedere statistic, de 34%, a riscului de deces în grupul randomizat pentru administrarea de enzalutamidă în comparație cu grupul randomizat pentru administrarea de placebo [RR = 0,66, (IÎ 95%: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ]. Perioada mediană pentru supraviețuire globală nu a fost atinsă în niciunul dintre grupurile de tratament. Perioada de urmărire mediană estimată pentru toți pacienții a fost de 44,6 luni.

**Figura 4: Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-a-trata)**



## 2.2 Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață Astellas Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Xtandi 40 mg este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în 22 state după cum urmează: Germania, Elveția, Olanda, Spania, Croația, Franța, Bulgaria, Suedia, Belgia, Austria, Slovenia, Italia, Grecia, Slovacia, Portugalia, Cehia, Ungaria, Luxemburg, Norvegia, Finlanda, Danemarca, Marea Britanie. Deoarece Elveția și Norvegia nu state membre ale Uniunii Europene acestea nu vor fi luate în considerare, astfel medicamentul supus evaluării este rambursat în 20 de state: 19 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie.

## 3. CADRUL LEGISLATIV

I. Definiția comparatorului, conform OMS nr. 861/2014, actualizat, Anexa nr. 1, art.1, litera c):

”**comparator** - 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. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”

II. Situația rambursării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentului identificat ca și comparator:

**DCI Apalutamidum** este inclus în HG 720/2008 republicată, Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie, la poziția 154, adnotat cu simbolul „\*\*1” (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), fiind rambursat pentru următoarele indicații terapeutice conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021, actualizat:

### ***“Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM\*”***

*I. Indicația terapeutică*

....  
**2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)**

II. Criterii de includere

**Indicația 2:**

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică).

....”

**III. Indicațiile terapeutice autorizate:**

DCI ENZALUTAMIDUM (DC XTANDI)	DCI APALUTAMIDUM (DC ERLEADA)
<i><b>Xtandi este indicat în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH).</b></i>	<i><b>Erleada este indicat în tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)</b></i>

În concluzie, SETS a identificat un comparator în Listă pentru medicamentul supus evaluării cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC XTANDI 40 mg comprimate filmate, având aceeași indicație aprobată și care se adresează aceleiași segment populațional, respectiv medicamentul cu DCI APALUTAMIDUM și DC ERLEADA 60 mg comprimate filmate.

Reamintim că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC XTANDI 40 mg comprimate filmate a mai fost evaluat pentru indicația de la punctul 1.9 conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.4 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi” și a primit decizie de **includere condiționată în Listă**: Decizia 271/14.03.2024 și Decizia 37/11.01.2023. Decizia 271/14.03.2024 a fost contestată de către reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață. La ședința comisiei de soluționare a contestațiilor desfășurată în data de 19.09.2024, recomandarea comisiei către companie a fost de redpunere a cererii de evaluare conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.4 din OMS nr. 861/2014 actualizat, așa cum reiese din PV disponibil pe site-ul ANMDMR la secțiunea Evaluare Tehnologiei Medicale/Procese verbale pentru soluționarea contestațiilor.

Având în vedere argumentele prezentate anterior precum și faptul că **adăugarea** se referă la **includerea în cadrul aceleiași indicații** rambursate a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament, considerăm că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM și DC XTANDI 40 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, nu întrunește criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr.1 din OMS nr. 861/2014 actualizat.

#### 4. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Enzalutamidum și DC Xtandi 40 mg comprimate filmate, pentru indicația : *“Xtandi este indicat în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH)”*, **nu 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.

#### Referințe bibliografice:

1. RCP Xtandi [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240620162781/anx\\_162781\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240620162781/anx_162781_ro.pdf)
2. EPAR Xtandi, INN - enzalutamide ([europa.eu](http://europa.eu))
3. ESMO [Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents \(annalsofoncology.org\)](https://annalsofoncology.org/)
4. [Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up&dagger; \(annalsofoncology.org\)](https://annalsofoncology.org/)
5. PV contestație [Scanned Image \(anm.ro\)](https://anm.ro)

Raport finalizat la data de 08.10.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu