



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

04.10.2024

Numărul dosarului

31265

PUNCTAJ: 85



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 cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu E 40
Concentrație	Fiecare comprimat filmat conține enzalutamidă 40 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Suport de carton care conține un blist. de PVC-PCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr. film. (4 compartimente x 28)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.080/29.10.2024:

Mărimea ambalajului	Suport de carton care conține un blist. de PVC-PCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr. film. (4 compartimente x 28)
Concentrație	40 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	12.588,27 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	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 orihectomie 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 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. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Astellas Pharma SRL, a depus la dosar autorizația de studii clinice și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic “A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)”, (Protocol nr. 9785-CL-0335, EudraCT: 2015-003869-28, versiune 2.0/02.06.2016).

Studiul s-a desfășurat în 7 centre din țară: S.C. Radiotherapy Center Cluj-Napoca, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Al. Trestioreanu" București, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Spitalul Clinic "Prof. Dr. Th. Burgehele" București, S.C. Oncomed S.R.L. Timișoara, Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca.

Cancerul de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală – prezentare clinică, epidemiologie, management și tratament

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 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 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 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).

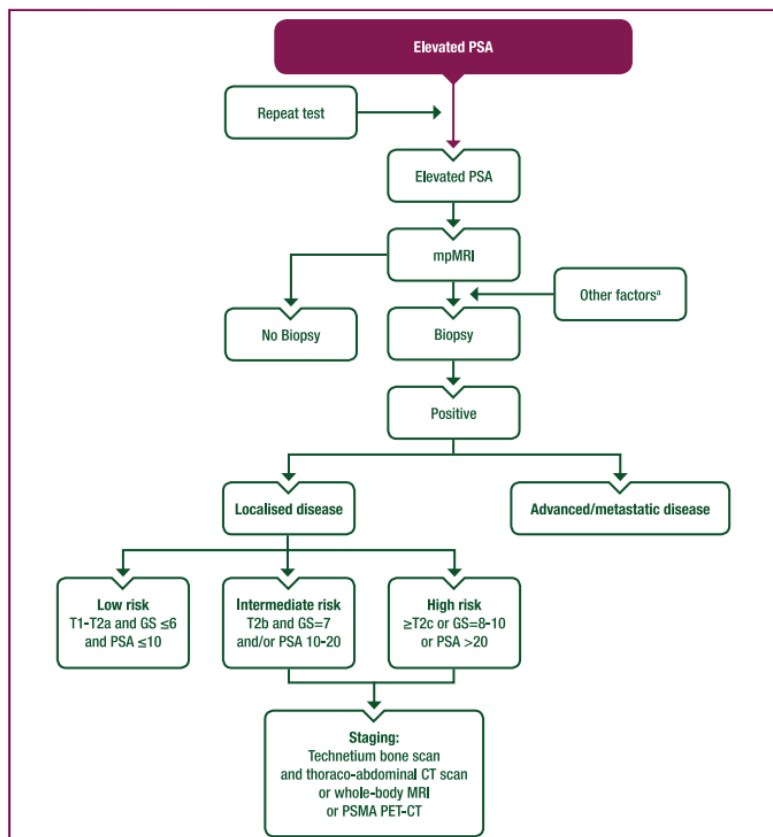
Deoarece cancerul de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală este dependent de androgeni, privarea de androgeni a celulelor canceroase este o formă primară de terapie pentru pacienții cu mCPSH. Terapia de deprivare androgenică a fost baza pentru tratamentul pacienților cu mCPSH și are ca rezultat 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 agonști sau antagonști 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 asociere cu prednison/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.

Figura 2. Tratamentul sistemic pentru cancerul de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală

Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	ESMO-MCBS score ^a
mHSPC							
Abiraterone—prednisone—ADT	Newly diagnosed high-risk mHSPC in patients in combination with ADT	STAMPEDE ^{9,33} 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 ^b (Form 2a)
Abiraterone—prednisone—ADT	Newly diagnosed high-risk mHSPC in patients in combination with ADT	LATITUDE ¹³⁻¹⁵ 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 ^b (Form 2a)
Abiraterone—ADT ± docetaxel ± RT ^c Overall population	De novo mHSPC	PEACE-1 ³ 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) ^d OS: 0.82 (0.69-0.98)	QoL data pending	4 ^b (Form 2a)
Abiraterone—ADT—docetaxel ± RT ^c ADT with docetaxel population	De novo mHSPC	PEACE-1 ³ 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 ^e	rPFS: 0.50 (0.34-0.71) ^d OS: 0.75 (0.59-0.95)	QoL data pending	4 ^b (Form 2a)
Apalutamide—ADT	mHSPC in combination with ADT	TITAN ³⁴⁻³⁶ Phase III NCT02489318	Placebo—ADT Median PFS: 22.1 months Median OS: 52.2 months	PFS gain: 23.9 months ^f OS gain: 28.1 months ^g	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 ^b (Form 2a)
Darolutamide—docetaxel—ADT	For adult men with mHSPC	ARASENS ⁴ Phase III NCT02799602	Docetaxel—ADT Median OS: 48.9 months	OS gain: 23.0 months ^h	OS: 0.68 (0.57-0.80)	QoL was not a prespecified endpoint	4 ^b (Form 2a)
Docetaxel—ADT ⁱ	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	STAMPEDE ¹⁷ 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 ⁱ	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	CHAARTED ³⁸⁻²⁰ 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 ⁱ	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	GETUG-15 ²¹ 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 ^{22,23} Phase III NCT02446405	ADT Median PFS: 24.0 months ^j 3-year OS: 72%	PFS gain: 36.0 months ^k 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 ^b (Form 2b)
Enzalutamide—ADT	Adult men with mHSPC in combination with ADT	ARCHES ²⁴⁻²⁶ 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 ^b (Form 2b)
Relugolix	Adult patients with advanced HSPC	HERO ²⁷ Phase III NCT03085095	Leuprolide	Non-inferior and superior castration rate Between-group difference: 7.9% (95% CI 4.1% to 11.8%)		QoL data pending Reduced toxicity Significantly lower risk of major CV events (HR 0.46, 95% CI 0.24-0.88)	4 (Form 2c)



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 s-a 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 (Î 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 (Î 95%: 16,6, 22,2) pe brațul de tratament cu placebo.

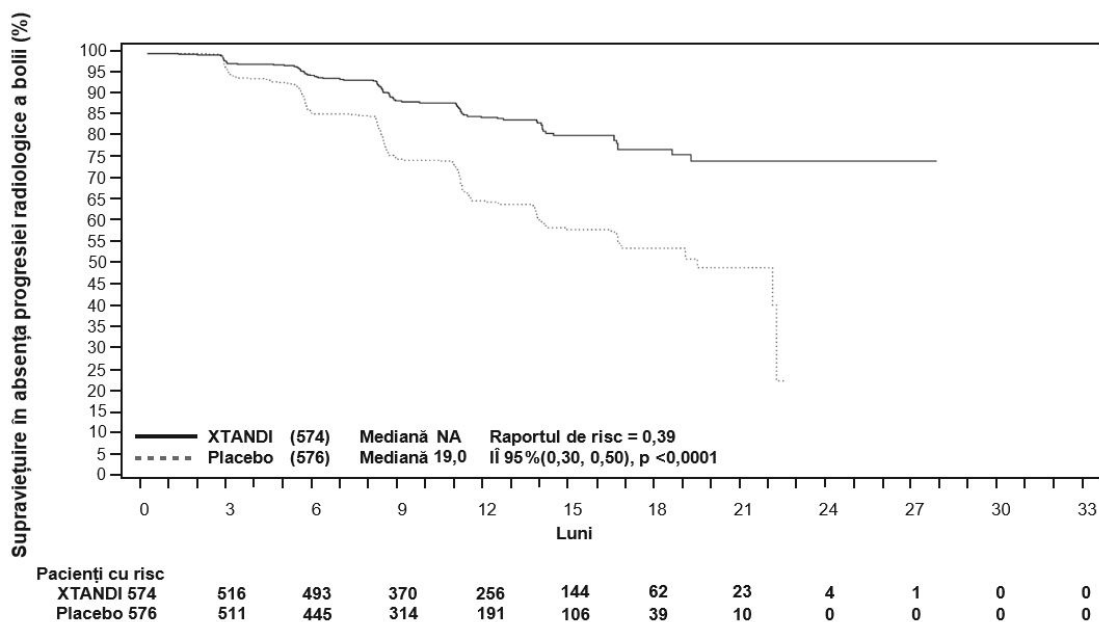
Tabelul 1: Rezumatul rezultatelor de eficacitate la pacienții tratați cu enzalutamidă sau placebo în studiul ARCHES (analiză de tip intenție-de-a-trata)

	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 (Î 95%) ¹	NA	19,0 (16,6, 22,2)
Raportul riscului (Î 95%) ²	0,39 (0,30, 0,50)	
Valoarea p ²	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)

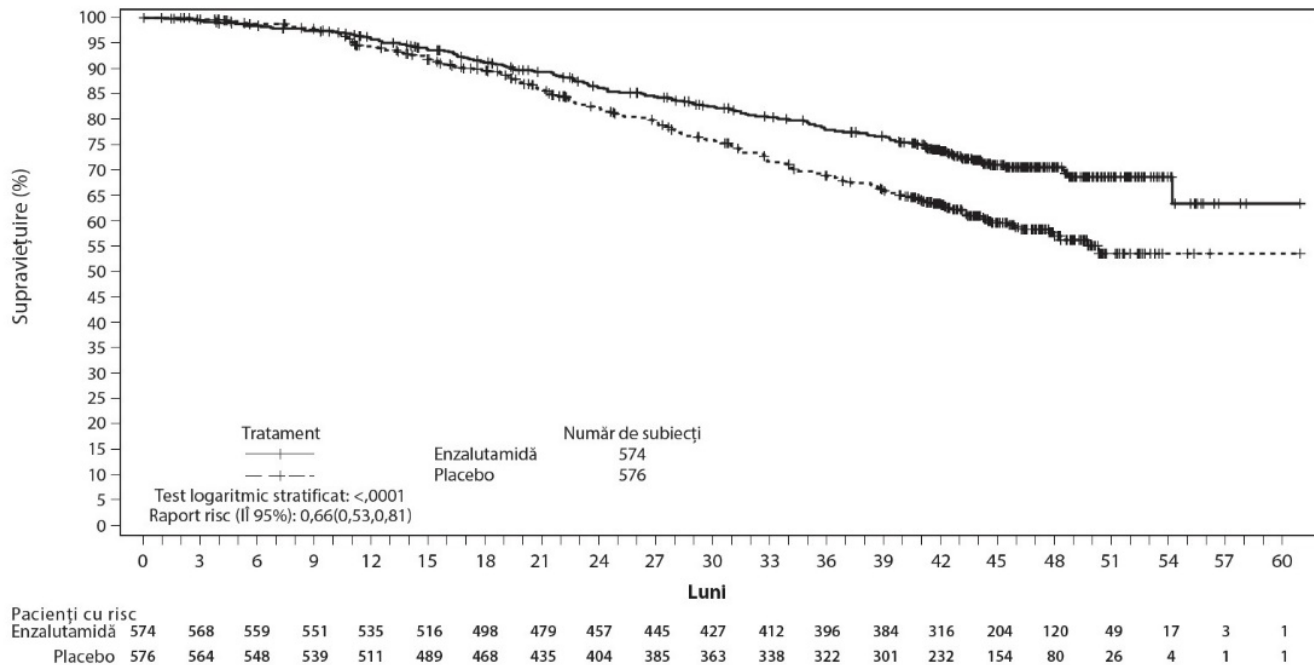
Figura 3: Curba Kaplan-Meier a SAPr în studiul ARCHES (analiza de tip intenție-de-a-trata)



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, (ÎI 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. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 15 Februarie 2023, acordă un că **beneficiu terapeutic important pentru** medicamentul 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)”.

Locul în strategia terapeutică: Xtandi administrat în asociere cu ADT este o opțiune de tratament de primă linie al pacienților cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală.

În absența datelor comparative nu s-a determinat locul medicamentului Xtandi față de alte opțiuni terapeutice disponibile ca primă linie de tratament, și anume apalutamida, docetaxel sau acetat de abirateron (în asociere cu prednison sau prednisolon). Potrivit experților, alegerea tratamentului trebuie să țină cont de vârsta pacientului, de comorbiditățile acestuia, de alegerea în cunoștință de cauză a pacientului, de profilul de toleranță al fiecărui medicament.

Luând în considerare următoarele elemente:

- demonstrarea superiorității asocierii de enzalutamidă + terapia de deprivare de androgeni (ADT) față de ADT în monoterapie, în ceea ce privește supraviețuirea globală, în două studii randomizate (studiul ARCHES; HR = 0,66; 95% CI [0,53; 0,81] și studiul ENZAMET; HR = 0,67; 95% IC = [0,52; 0,86]) și supraviețuirea fără progresie radiologică în studiul ARCHES (HR = 0,39, 95% IC = [0,30; 0,50]),

- profilul de siguranță pe termen lung al medicamentului Xtandi în asociere cu ADT considerat acceptabil în comparație cu ADT în monoterapie,

- absența demonstrării unei îmbunătățiri a calității vieții,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul Xtandi în asociere cu ADT oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) față de ADT în monoterapie pentru tratamentul cancerului de prostată sensibil la terapie hormonală.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA712 publicat pe site-ul NICE la data de 7 Iulie 2021, Enzalutamidum în asociere cu terapia de deprivare androgenică **este recomandat** pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală, cu respectarea angajamentelor comerciale.

Comisia a luat această decizie ținând cont de următoarele considerente:

- până la momentul respectiv, în cadrul NHS, tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) consta în: ADT în monoterapie sau docetaxel în asociere cu prednisolon/prednison și ADT. Enzalutamidum în asociere cu terapia de deprivare androgenică ar reprezenta o opțiune pentru pacienții cu mCPSH, în special pentru cei care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu docetaxel. De asemenea, față de docetaxel care se administrează intravenos, enzalutamida are avantajul că se administrează pe cale orală.

- rezultatele studiilor arată că, în comparație cu ADT în monoterapie, enzalutamida în asociere cu ADT încetinește progresia bolii și crește durata de viață a pacienților. De asemenea, o comparație indirectă sugerează că în comparație cu docetaxel în asociere cu ADT, enzalutamida în asociere cu ADT crește timpul până la progresia bolii, dar nu este clar dacă există o diferență între cele 2 tratamente în ceea ce privește durata de viață a pacienților.

Estimările cost-eficacitate sunt în intervalul pe care NICE îl consideră ca fiind o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2400/14.01.2022 **este recomandată utilizarea enzalutamidei** (Xtandi) în Scoția pentru pacienții adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH), în asociere cu terapia de deprivare androgenică.

Enzalutamida a îmbunătățit supraviețuirea fără progresie radiografică în comparație cu placebo și supraviețuirea globală în comparație cu placebo și în comparație cu un antiandrogen nesteroidian de generație veche a adulților cu mCPSH care au primit ADT.

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia rapoartelor de evaluare cu nr. A21-132/29.10.2021 și A21-77/30.08.2021 2023 a fost că **beneficiul adițional** al terapiei cu Enzalutamidum în asociere cu terapia de deprivare androgenică față de terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 este **necuantificabil**.

Terapia de comparație adecvată este reprezentată de:

- terapia de deprivare androgenică convențională în asociere cu docetaxel cu sau fără prednison/prednisolon doar pentru pacienții cu metastaze la distanță (stadiul M1) cu stare generală bună (ECOG/WHO PS 0 - 1 sau indicele Karnofsky $\geq 70\%$);
- terapia de deprivare androgenică convențională în asociere cu abirateron și prednison/prednisolon doar pentru pacienții cu mCPSH cu risc înalt, nou diagnosticați.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată la data de 19 Noiembrie 2021 referitoare la terapia cu DCI Enzalutamidum în asociere cu terapia de deprivare androgenică pentru indicația de la punctul 1.9 prevede că un **beneficiu suplimentar nu este dovedit** față de terapia de comparație adecvată.

Terapia de comparație adecvată a constat în:

- terapia de deprivare androgenică convențională în asociere cu docetaxel cu sau fără prednison/prednisolon (doar pentru pacienții cu metastaze la distanță (stadiul M1) cu stare generală bună (ECOG/OMS 0 - 1 sau indicele Karnofsky $\geq 70\%$);
- terapia de deprivare androgenică convențională în asociere cu abirateron și prednison/prednisolon doar pentru pacienții cu mCPSH cu risc înalt, nou diagnosticați;
- terapia de deprivare androgenică convențională în asociere cu apalutamid doar pentru pacienții cu stare generală bună (ECOG/OMS 0 - 1 sau indicele Karnofsky $\geq 70\%$).

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață Astellas Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ENZALUTAMIDUM 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 sunt 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.

4. COSTURILE TERAPIEI

Comparatorul propus de solicitant pentru calculul costurilor terapiei este reprezentat de DCI APALUTAMIDUM (DC Erleada 60 mg comprimate filmate, Erleada 240 mg comprimate filmate), rambursat în *Listă*, conform protocolului terapeutic de mai jos, aprobat în baza 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 pentru includerea unui pacient în tratament

1. 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)
- minim 1 an de la terminarea tratamentului local cu viză curativă (prostatectomie radicală, radioterapie) sau al ADT adjuvante, după caz.

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, gallerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologică (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)*);
- hipertensiune arterială necontrolată*);
- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*);

*) medicul curant va aprecia dacă prezenta acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).

Doar pentru indicația 2:

- ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;
- metastaze ganglionare și/sau viscerale în absența metastazelor osoase.

III. Tratament:

Posologie

Forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare - cutie cu 120 cp; comprimat filmat de 240 mg - cutie cu 30 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg sau un comprimat de 240 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.



- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH_a), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
- Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat).

....."

Definiția comparatorului conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"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;"

Conform Metodologiei de evaluare, Art.23:

"**Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani

calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Luând în considerare elementele prezentate mai sus, terapia cu apalutamidum rambursată pentru indicația menționată în protocolul anterior poate fi validată ca și comparator.

Tabelul nr. 2 Costurile terapiei

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (RON)	PAM/UT (RON)	Cost anual (RON)	Impact bugetar Xtandi 40 mg vs. Erleada 60 mg	Impact bugetar Xtandi 40 mg vs. Erleada 240 mg
Xtandi 40 mg comprimate filmate	112 cpr.	12588,27	112,39	164.089,4	+1,25%	+0,62%
Erleada 60 mg comprimate filmate	120 cpr.	13320,35	111	162.060		
Erleada 240 mg comprimate filmate	30 cpr.	13402,60	446,75	163.063,75		

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.080/29.10.2024; UT-unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DC Xtandi 40 mg comprimate filmate

Conform RCP: doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg) administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

Cost anual tratament cu Xtandi 40 mg cpr. film.: $4 \times \text{PAM/UT} \times 365 \text{ zile} = 4 \times 112,39 \times 365 = 164.089,4 \text{ RON}$

Calculul costului terapiei cu Erleada 60 mg comprimate filmate

Conform RCP: doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

Cost anual tratament cu Erleada 60 mg cpr. film.: $4 \times \text{PAM/UT} \times 365 \text{ zile} = 4 \times 111 \times 365 = 162.060 \text{ RON}$

Calculul costului terapiei cu Erleada 240 mg comprimate filmate

Conform RCP: doza recomandată este de 240 mg (un comprimat de 240 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

Cost anual tratament cu Erleada 240 mg cpr. film.: $1 \times \text{PAM/UT} \times 365 \text{ zile} = 1 \times 446,75 \times 365 = 163.063,75 \text{ RON}$

Impactul bugetar al costului anual al terapiei cu Xtandi 40 mg comprimate filmate este + 1,25% față de Erleada 60 mg comprimate filmate și + 0,62% față de Erleada 240 mg comprimate filmate, respectiv un impact bugetar neutru.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> (ii) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> (iii) <i>dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	45*
4. Costurile terapiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri	15
TOTAL	85

**) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.*

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 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)”*, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **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.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic 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)”*.

Referințe bibliografice:

1. *RCP Xtandi* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240620162781/anx_162781_ro.pdf
2. *EPAR Xtandi, INN - enzalutamide* ([europa.eu](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/epar/enzalutamide))
3. *Raport HAS XTANDI 40 mg*, ([has-sante.fr](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/cancers/xtandi))
4. *Raport SMC In Confidence* ([scottishmedicines.org.uk](https://www.scottishmedicines.org.uk))
5. *Raport NICE Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer* ([nice.org.uk](https://www.nice.org.uk))
6. *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://annals.oncotherapy.com))
7. *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* ([annalsofoncology.org](https://annals.oncotherapy.com))
8. *GBA* https://www.q-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf
9. *IQWiG A21-132 - Enzalutamide - Addendum to Commission A21-77 - Version 1.0* ([iqwiq.de](https://www.iqwi.de))
10. *IQWiG A21-77 - Enzalutamid - Extract of dossier assessment - Version 1.0* ([iqwiq.de](https://www.iqwi.de))

Raport finalizat la data de: 11.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu