



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APALUTAMIDUM

INDICAȚII:

- *în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice*
- *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)*

Data depunerii dosarului

20.11.2023

Numărul dosarului

36451

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Apalutamidum
1.2. DC: Erleada 240 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: L02BB05
1.4 Data eliberării APP: 14 ianuarie 2019
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică: Concen

tația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică

comprimate filmate

Concentrație	240 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 3 ambalaje tip portofel x 10 x compr. film.

- 1.8. Preț conform avizului de preț nr. MS-DFDM 380458/16.11.2023 aprobat de Ministerul Sănătății

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13437,67
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	447,92

- 1.9. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP

Erleada este indicat:

- în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, *nonmetastatic castration-resistant prostate cancer*) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice.
- 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*).

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu apalutamidă trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată.



Doze

Doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală. În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa).

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 însoțită de toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adverse intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1 sau până la gradul inițial, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau, dacă este justificat, cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg).

Mod de administrare

Administrare pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi pentru a asigura administrarea completă a dozei prevăzute. Comprimatele nu trebuie zdrobite sau divizate. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh).

Erleada nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți, iar apalutamida este eliminată în principal pe cale hepatică.

Copii și adolescenți

Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

PRECIZĂRI DETM

JOHNSON & JOHNSON ROMÂNIA SRL, reprezentantul legal desemnat al DAPP Janssen-Cilag International NV în România, a solicitat evaluarea documentației depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1 „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru adăugarea concentrației noi de 240 mg în cadrul indicațiilor rambursate, respectiv:

„Erleada este indicat:

- în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice.*



- 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)“.

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 APALUTAMIDUM 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: Program național de oncologie.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI APALUTAMIDUM aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.190 bis/29.12.2023, este redat mai jos:

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

*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

I. Indicația terapeutică:

- 1. Tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică**
- 2. 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)**

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

Indicația 1:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic - cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatică**, conform definițiilor de mai jos:

• **cancerul de prostată rezistent la castrare, non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 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***.

• **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN) prin **timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

*) Criteriul "o valoare PSA > 2 ng/ml", din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

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 parteneri aflate la vârstă 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 urologica (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 1:

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

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.

Doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 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 (GnRHa), 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)

IV. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța(ile) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Xtandi, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfulilor.

Categorii speciale de pacienți

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copiii și adolescenți
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

Atenționări speciale - riscul pentru apariția convulsiilor



• Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienții care au prezentat convulsii.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului*):

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanți pentru convulsii)

Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):

- hemoleucograma și analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică periodică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; IRM).

*) medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).

• PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.

- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativă - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați”.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași 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 861/2014 actualizat:



Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
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 ANM DMR, 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.**”

Analiza de impact financiar

Comparatorul utilizat în analiza de impact financiar este medicamentul rambursat cu DC Erleada 60 mg (DCI Apalutamidum), iar calculul costurilor terapiei față de comparator este prezentat în tabelul nr.2 de mai jos.

Tabel nr. 2 Calculul costurilor terapiei față de comparator

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie (lei)	Costuri față de comparator (%)
Apalutamidum	Erleada 60 mg	Cutie x 120 cpr film	13058,96	108,82	158.877,20	-
Apalutamidum	Erleada 240 mg	Cutie x 3 amb x 10 cpr film	13437,67	447,92	163.490,80	+ 2,90

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

Analiza de impact financiar relevă un **impact bugetar neutru** al terapiei cu DC Erleada 240 mg (DCI Apalutamidum) față de comparator.



3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Apalutamidum și DC Erleada 240 mg comprimate filmate, pentru indicațiile de la punctul 1.9. întrunește punctajul 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, 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.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI APALUTAMIDUM și DC ERLEADA 240 mg comprimate filmate, cu includerea **concentrației de 240 mg (comprimat unic)** în protocolul terapeutic aferent DCI APALUTAMIDUM din OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, pentru indicațiile terapeutice rambursate:

„Erleada este indicat:

- în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice.
- 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)“.

Referințe bibliografice:

RCP ERLEADA ([Erleada, INN-apalutamide \(europa.eu\)](#))

Raport finalizat in data de: 22.02.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu