



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OLAPARIBUM

INDICAȚIE: în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic

Data depunerii dosarului

02.03.2023

Număr dosar

6870

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin includerea unui segment populațional**

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Olaparibum

1.2. DC: Lynparza 100 mg comprimate filmate

1.3. DC: Lynparza 150 mg comprimate filmate

1.4. Cod ATC: L01XX46

1.5. Data eliberării APP: 08.05.2018

1.6. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.7. Tip DCI: cunoscuta

1.8. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrația	100 mg	150 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (3 ani)	

1.9. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023:

	Lynparza 100 mg	Lynparza 150 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	11515,74 lei	11515,74 Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	205,63 Lei	205,63 Lei

1.10. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Lynparza comprimate filmate (1):

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lynparza în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic.	Doza recomandată de Lynparza în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru cancerul de prostată este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.	Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.



Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), doza recomandată de Lynparza este de 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg)

Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei.

Lynparza nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți. Lynparza poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică

Lynparza poate fi administrat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B Child-Pugh) fără ajustarea dozelor.

Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți. Pacienți aparținând altei rase decât celei albe Datele disponibile de la pacienți aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 12.04.2023, medicamentul cu DCI Olaparibum este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, **P3: Programul național de oncologie**, poziția 102. Tratamentul cu acest medicament 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(2).

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Olaparibum aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este cuprins în Anexa nr. 2, Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni, poziția 10, cod protocol L002G și este următorul(3):

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM

A. (...)

C. Indicația terapeutică - cancer de prostată

Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

I. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul.



- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou

- Stadiu metastatic.

- Mutație BRCA1/2 germinală și/sau somatică prezentă.

- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).

- Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni*)

- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni*).

- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.*)

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.

*) Medicamentul poate fi inițiat în condiții de siguranță după aceste intervale

III. Durata tratamentului:

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei **doze zilnice totale de 600 mg**. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.

- hemoleucograma și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant- lunar.

VI. Situații particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.

- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

- Status de performanță mai mare decât ECOG 2.

- Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofililor de grad > 1 CTCAE).

VII. 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. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață AstraZeneca AB, Suedia respectiv AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea unui segment/grup populațional nou pentru DCI Olaparibum (DC Lynparza), conform criteriilor incluse în Ordinul MS Nr. 861/2014, Anexa 1¹, Tabelul nr. 1 (segmentul populațional nou: *"DCI Olaparibum (DC Lynparza) este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic"*)

În decembrie 2022, ca urmare a deciziei Comisiei Europene C(2022)9813 din 6.12.2022 privind modificarea autorizației de punere pe piață (APP) pentru medicamentul Lynparza (DCI Olaparib), indicația terapeutică în cancerul de prostată a fost actualizată, incluzând un grup populațional nou: *"indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic"*.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/*inclusiunea 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. la O 861/2014.

Compania a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Olaparib prin **adăugarea unui nou segment populațional în cadrul indicației compensate** [*segmentul populațional nou: DCI Olaparibum (DC Lynparza) este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic*], conform indicației terapeutice actualizate în baza deciziei Comisiei Europene nr. C(2022)9813 din 6.12.2022 privind modificarea autorizației de punere pe piață (APP).

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional/linie de tratament pentru DCI Olaparib (*în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic*) la indicația deja compensată [*în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm) și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou*] răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent.

Cancerul de prostată este, la nivel mondial, al doilea cel mai frecvent cancer la bărbați, după cancerul pulmonar. Cele mai recente cifre estimează că, în 2020, au existat aproximativ 1,41 milioane de cazuri incidente și



peste 375 000 de decese asociate la nivel mondial(4). În Europa, cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer la bărbați, cu aproximativ 473.000 de pacienți diagnosticați și 108.000 de decese în 2020(5,6). De asemenea, la nivel mondial, în 2020, cancerul de prostată era estimat a fi a 5-a cea mai frecventă cauză de deces datorată cancerului la bărbați. În Europa, în 2020, cancerul de prostată s-a estimat a fi a 3-a cea mai frecventă cauză de deces datorată cancerului. (American Cancer Society 2021, Siegel et al 2021, ECIS 2020)(5). Pentru pacienții cu boală metastatică rata supraviețuirii la 5 ani este 30% (American Society of Cancer 2019, Siegel et al 2019)(5).

Majoritatea pacienților (~ 75%) se prezintă cu cancer de prostată localizat;(8, 9) aproximativ un sfert dintre aceștia vor prezenta progresia bolii, în timp ce 10-20% vor dezvolta cancer de prostată rezistent la castrare (CRPC) în decurs de 5 ani de la diagnosticare(10).

În timp ce cancerul de prostată localizat este potențial vindecabil, boala rezistentă la castrare, care este definită ca boală progresivă în ciuda continuării tratamentului cu terapie de deprivare a antigenului (antigen deprivation therapy, ADT), este în prezent incurabilă(11,12).

În ciuda creșterii numărului de terapii disponibile pentru pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm), rata de supraviețuire la 5 ani rămâne de doar aproximativ 30%(21).

Noii agenți hormonalți (ANA), cum ar fi abiraterona și enzalutamida, precum și chimioterapiile pe bază de taxan, docetaxelul și cabazitaxelul, sunt disponibile pe scară largă pentru pacienții cu CPRCm(9,22-26) Cu toate acestea, niciunul dintre aceste tratamente nu este curativ; în schimb, întârzie progresia(21-30) și prelungesc supraviețuirea(21-27). În prezent, valoarea mediană a supraviețuirii generale (overall survival, OS) după tratamentul cu ANA în prima linie este de aproximativ 3 ani pe baza datelor din studiile clinice,27,29 și este chiar mai scăzută, de aproximativ 2 ani, în practica clinică din viața reală.(17-19).

În practica clinică actuală, opțiunile de tratament de primă linie eșuează în decurs de 10 luni de la inițiere (17,18) și, având în vedere că în afara acestei situații, numai 1 din 2 pacienți primesc mai mult de o linie de tratament de prelungire a vieții,(17-19) există o nevoie nesatisfăcută substanțială de tratamente eficiente, disponibile la începutul perioadei metastatice.

DCI Olaparib (Lynparza) este primul inhibitor al enzimelor de tip polimerază PARP (PARPi)(34). Olaparib este un inhibitor potent al enzimelor poli (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă in vitro creșterea unor linii celulare selectate și in vivo creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute sau cu un agent hormonal nou (AHN).(35)

Lynparza (DCI Olaparib) a fost inițial aprobat în UE ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm) și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou → indicația compensată în momentul de față (ca monoterapie în linia a II-a de tratament, cu adresabilitate specifică la populația de pacienți cu prezența mutației BRCA1/2).



Deși Olaparib a fost inițial indicat specific la populațiile biomarker, studiul de fază 2 - **Studiul 08 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01972217)** a demonstrat că efectul combinat al olaparib și abirateronei poate exploata interacțiunile dintre căile de semnalizare PARP și a semnalizării receptorului de androgeni (AR)(33).

Decizia de extindere a indicației pentru Lynparza (DCI Olaparib) pentru a include tratamentul adulților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm), cu olaparib în asocieră cu abirateronă și prednison sau prednisolon, a avut la bază rezultatele **studiului pivot de fază III PROpel (D081SC00001. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03732820)(5,36)** și a dovezilor de susținere din **Studiul 8 (de fază II) (D081DC00008. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01972217)(5,35)**.

Rezultatele studiului randomizat de fază III **PROpel35** și cele ale studiului de fază II **Studiul 0836** au arătat că olaparib în asocieră cu abiraterona prezintă beneficii pentru populația tuturor pacienților (“all-comers”) cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm), formând astfel baza de dovezi pentru această extindere a indicației terapeutice.

Olaparib este un inhibitor potent al PARP uman (PARP-1, PARP-2 și PARP-3) care exploatează deficiențele căilor de reparare a ADN-ului pentru a distruge preferențial celulele canceroase care prezintă aceste deficiențe comparativ cu celulele normale. Abiraterona este un inhibitor puternic, oral, al biosintezei testosteronului. Abiraterona inhibă selectiv enzima CYP17 care este necesară pentru biosinteza androgenică(5).

Studiile preclinice asupra modelelor de carcinom de prostată au evidențiat un efect antitumoral combinat atunci când inhibitorii PARP și agenții hormonalți de nouă generație sunt administrați împreună. PARP este implicat în co-reglarea pozitivă a semnalizării receptorului de androgeni (AR), ceea ce duce la supresia îmbunătățită a genei țintă AR atunci când semnalizarea PARP/AR este co-inhibată. Alte studii preclinice au raportat că tratamentul cu AHN inhibă transcrierea unor gene HRR, prin urmare, induce deficiența HRR și o sensibilitate crescută la inhibitorii PARP prin mecanisme non-genetice(1).

Abordarea ca terapie în asocieră are un mecanism unic de acțiune, exploatănd abordarea încrucișată (cross-talk) între căile de semnalizare PARP și AR37-39, extinzând oportunitatea clinică pentru olaparib de a adresa o nevoie nesatisfăcută semnificativă într-o populație mai largă și într-o abordare mai precoce în cancerul de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm).

PROpel este un studiu multicentric de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat olaparib comparativ cu placebo, atunci când este administrat în asocieră cu abiraterona, ca tratament de primă linie la bărbații cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm). Studiul a evaluat eficacitatea și siguranța olaparib în asocieră cu abirateronă la o populație totală (‘all-comer population’) cu CPRCm care nu a primit anterior chimioterapie citotoxică sau AHN (agenți hormonalți noi) în stadiul CPRCm.35 A înrolat 796 pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm), fără chimioterapie citotoxică anterioară sau AHN în stadiul CPRCm, care au fost randomizați 1:1 la olaparib 300 mg (2 comprimate × 150 mg, oral, de două ori pe

zi) plus abirateronă 1000 mg (2 comprimate x 500 mg, o dată pe zi, oral, cu prednison sau prednisolon) sau placebo plus abirateronă (o dată pe zi; cu prednison sau prednisolon)(37).

Înainte de stadiul CPRCm, a fost permis tratamentul cu AHN (cu excepția abirateronei) fără progresia PSA (clinic sau radiologic) în timpul tratamentului, cu condiția ca tratamentul să fi fost oprit cu cel puțin 12 luni înainte de randomizare. Tratamentul cu agenți antiandrogeni de primă generație (de exemplu, bicalutamidă, nilutamidă, flutamidă) a fost de asemenea permis, cu condiția să existe o perioadă de eliminare de 4 săptămâni. Tratamentul cu docetaxel a fost permis în timpul tratamentului neoadjuvant/adjuvant pentru cancerul de prostată localizat și în stadiul cancerului de prostată metastatic sensibil la hormoni (CPSHm), atât timp cât nu au apărut semne de progresie a bolii în timpul sau imediat după un astfel de tratament. La toți pacienții li s-a administrat un analog GnRH sau au avut în prealabil orhiectomie bilaterală. Pacienții au fost stratificați în funcție de metastaze (numai osoase, viscerale sau altele) și tratamentul cu docetaxel în stadiul CPSHm (da sau nu). Tratamentul a fost continuat până la obiectivarea progresiei radiologice a bolii de bază sau până la toxicitate inacceptabilă(1).

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii (SFPr), definit ca timpul de la randomizare până la progresia radiologică determinată de evaluarea investigatorului pe baza criteriilor RECIST 1.1 și PCWG-3 (os)(1).

Obiectivul secundar al eficacității a fost supraviețuirea globală (SG). Obiectivele secundare suplimentare au inclus PFS2, TFST și HRQoL.(1)

Studiul PROpel și-a îndeplinit obiectivul primar, demonstrând o ameliorare semnificativă statistic a riscului de progresie radiologică a bolii sau de deces pentru olaparib/abirateronă, comparativ cu placebo/abirateronă, așa cum a fost evaluat de investigator, cu RR 0,66; ÎI 95% 0,54, 0,81; $p < 0,0001$; SFPr mediană 24,8 luni în brațul olaparib/abirateronă comparativ cu 16,6 luni în brațul placebo/abirateronă. Evaluarea investigatorului a SFPr a fost susținută de o analiză a unui comitet independent care nu cunoștea alocarea tratamentului (blinded independent central radiological, BICR). Analiza de sensibilitate a SFPr prin BICR a fost în concordanță cu analiza evaluată de către investigator cu RR 0,61; ÎI 95% 0,49, 0,74; $p < 0,0001$; SFPr mediană 27,6 luni în brațul olaparib/abirateronă comparativ cu 16,4 luni în brațul placebo/abirateronă(1).

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, medicamentul cu DCI Olaparibum este menționat 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*, inclus în sublista C, la Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul

ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, P3: *Programul național de oncologie*, poziția 102.

3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI OLAPARIBUM (DC LYNPARZA) este rambursat în procent de 100% în 4 state membre ale Uniunii Europene, pentru indicația actualizată conform RCP: Austria, Germania, Luxemburg și Grecia.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Olaparib cu indicația „în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic” **întreține criteriile de adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 prin completarea protocolului de prescriere a DCI Olaparibum cu includerea noului segment populațional, respectiv „în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic”.

Referințe bibliografice

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Lynparza. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221216158017/anx_158017_ro.pdf, accesat July 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Globocan. Incidence and mortality data for prostate cancer in 2020. from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?cancers=27&single_unit=50000&types=1, acc. July 2023;
5. Assessment report Lynparza. EMA/941572/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Last accessed on July 2023;
6. Rawla, P. The Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63-89.
7. IARC Globocan. Estimated number of incident cases and deaths Europe, in males, all ages (excl. NMSC) Available at https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=908&key=total&sex=1&cancer=39&type=0&statistic



=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D#collapse-group-0-4. Accessed July 2023;

8. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-41;

9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients[®] prostate cancer. Version 2.2023 — July 17, 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. (Accessed July 2023);

10. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-92;

11. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010;4:380-4;

12. Saeterdal I, Desser A, Pike E et al. Health technology assessment of four drugs for patients with metastatic castration resistant prostate cancer. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) 2016;

13. Wolff JM, Donatz V, Klier J et al. Quality of life among German patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2012;15:A431;

14. Sartor O, Flood E, Beusterien K et al. Health-related quality of life in advanced prostate cancer and its treatments: biochemical failure and metastatic disease populations. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:101-12;

15. Dearden L, Shalet N, Artenie C et al. Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care* 2019;28:e12949;

16. Jones RJ, Collacott H, Morgans AK et al. Preferences and perceptions of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer for treatments and biomarker testing: An international qualitative study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:63-63;

17. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N et al. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol* 2020;15:301-315;

18. George DJ, Sartor O, Miller K et al. Treatment patterns and outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a real-world clinical practice setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:284-294;

19. Shore N, Oliver L, Shui I et al. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol* 2021;205:977-986;

20. de Bono JS, Smith MR, Saad F et al. Subsequent chemotherapy and treatment patterns after abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 2017;71:656-664;

21. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2020. Atlanta. American Cancer Society, 2020;

22. American Society of Clinical Oncology. ASCO answers. Prostate cancer. 2018. Available from: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/asco_answers_guide_prostate.pdf (Accessed July 2023);

23. European Association of Urology. Prostate cancer. 2020 update. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (Accessed July 2023);

24. European Society for Medical Oncology. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47176-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47176-7/pdf), (Accessed July 2023);

25. National Clinical Effectiveness Committee. Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/summary%20guideline-prostate%20cancer.pdf>, (Accessed July 2023);

26. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG131]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/chapter/Recommendations#metastatic-prostate-cancer>, (Accessed July 2023);

27. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20;

28. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54;

29. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92;

30. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71:151-54;

31. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12;



32. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152–60;
33. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97;
34. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol* 2011;22:268–79;
35. Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01972217>, Last accessed july. 2023;
36. Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>, Last accessed july 2023;
37. Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* 2022;0:EVIDoA2200043;
38. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune 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, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 10.08.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU