MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APALUTAMIDUM

INDICAȚIE: tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbaţi adulţi, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică

Data depunerii dosarului	**24.09.2021**
Numărul dosarului	**16412**

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Apalutamidum

1.2. DC: Erleada 60 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 cu indicație terapeutică nouă – redepunere dosar

1.7. Forma farmaceutică: [illegible]

[illegible]ția, calea de ad[illegible]are, mărime[illegible]balaj[illegible]

Forma farmaceutică	*comprimate filmate*
Concentrație	*60 mg*
Calea de administrare	*orală*
Mărimea ambalajului	*Cutie cu blist. PVC/PCTFE/Al în ambalaj tip portofel x 120 compr. film.*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	***16881,81***
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	***140,68***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Erleada este indicat: în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbaţi adulţi, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică.

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 şi 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 și 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 pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi, iar apalutamida este eliminată în principal pe cale hepatică.
Copii și adolescenți
Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 12 iunie 2019, a acordat aviz favorabil rambursării DCI Apalutamidum pentru indicația de la punctul 1.9, considerând un beneficiu terapeutic ***important*** al tehnologiei medicale în combinație cu terapia de deprivare androgenică (ADT), pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată nemetastatic rezistent la castrare cu risc crescut de a dezvolta boală metastatică, definită de timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSADT) ≤ 10 luni.

Având în vedere rezultatele studiului SPARTAN, ERLEADA în combinație cu ADT este un tratament de primă linie la pacienții adulți cu cancer de prostată nemetastatic rezistent la castrare (nmCRPC) cu risc crescut de a dezvolta boli metastatice, definit de un timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSADT) ≤ 10 luni.

Nu există date disponibile, care să poziționeze cei doi anti-androgeni ERLEADA și XTANDI unul față de celălalt pentru această indicație terapeutică, datorită lipsei datelor de comparație directă datorate co-dezvoltarii.

Comisia reamintește faptul că, pacienții care suferă de boli cardiovasculare severe (angină instabilă sau severă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă simptomatică, eveniment tromboembolic venos sau arterial, aritmie ventriculară) şi pacienţii cu antecedente de convulsii sau boli care cresc riscul apariției convulsiilor (accident vascular cerebral recent, malformație arteriovenoasă cerebrală, schwannom, meningiom sau alte implicări ale SNC sau meningeale) nu au fost incluși în protocolul studiului clinic SPARTAN și, ca urmare, nu sunt disponibile date clinice pentru aceste populații (vezi RCP, pct 4.4., Atenționări și precauții speciale).

De asemenea, Comisia subliniază faptul că datele de siguranță din studiul SPARTAN au fost raportate la o urmărire mediană de 20,3 luni, cu o durată de expunere la apalutamidă de 16,9 luni. Datele de toleranță pe termen lung nu sunt disponibile.

NICE

Ghidul de evaluare NICE aprobat la data de 28 octombrie 2021, ***recomandă*** Apalutamida plus terapia de deprivare androgenică (ADT), în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratarea cancerului de prostată non-metastatic, cu recidivă hormonală, care prezintă un risc crescut de metastazare la adulți. Riscul ridicat este definit ca nivel al antigenului specific prostatei (PSA) care s-a dublat în 10 luni sau mai puțin pe durata tratamentului continuu cu ADT. Recomandarea este validă numai în cazul în care firma furnizează apalutamida conform aranjamentului comercial.

Cancerul de prostată nemetastatic cu recidivă hormonală este de obicei tratat cu ADT în monoterapie sau cu darolutamidă plus ADT. Dovezile din studiile clinice sugerează că, în comparație cu placebo plus ADT, apalutamida plus ADT crește timpul până la răspândirea bolii și durata de viață a pacienților. Estimările cost-eficacitate se încadrează în ceea ce NICE consideră a fi o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Ca urmare, se recomandă tratamentul cu apalutamidă plus ADT.

SMC

Conform avizului SMC 2268 din data de 10 ianuarie 2020, tratamentul cu apalutamidă nu este recomandat pentru utilizare în cadrul resurselor NHS Scotland pentru indicația de la punctul 1.9, întrucât deținătorul autorizației de punere pe piață nu a făcut o solicitare către SMC, de evaluare a acestei tehnologii medicale pentru această indicație.

IQWIG/G-BA

Concluziile emise în raportul de evaluare IQWIG emis la data de 29.06.2020, referitor la evaluarea apalutamidei pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Indicația terapeutică	*Terapia comparativă*	*Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar*
Tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată nemetastatic rezistent la castrare, care prezintă un risc crescut de a dezvolta metastaze	*Castrare chirurgicală sau castrare medicală prin terapie cu agoniști GnRH sau antagoniști GnRH*	***Indicație a unui beneficiu adăugat semnificativ***

Decizia G-BA din data de 1 0ctombrie 2020 consideră un ***beneficiu suplimentar minor*** al terapiei cu Erleada pentru bărbații adulți cu cancer de prostată nemetastatic rezistent la castrare (nmCRPC), care prezintă un risc crescut de a dezvolta metastaze, în comparație cu terapia adecvată prezentată anterior.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Apalutamidum este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **18** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

STUDIUL CLINIC SPARTAN DE EVALUARE A EFICACITĂȚII ȘI SIGURANȚEI APALUTAMIDEI

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic SPARTAN, protocol ARN-509-003, conform autorizației nr. 31103 E / 08.05.2015.

Studiul a inclus 12 pacienți români, dintre care 7 au fost cuprinși în brațul de tratament, iar restul de 5 în brațul placebo și s-a desfășurat în următoarele centre: Spitalul Clinic Județean Mureș, Spitalul Clinic „Prof. Dr.Theodor Burghele”, Policlinica de Diagnostic Rapid SA – Secția Oncologie Medicală, Medisprof SRL – Secția Oncologie Medicală și Spitalul Județean de Urgență „Dr. Constantin Opriș” Baia-Mare.

Studiul munticentric, de fază 3, dublu-orb, placebo-controlat, a cuprins un număr total de 1207 pacienți cu NM-CRPC, care au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie apalutamidă pe cale orală în doză de 240 mg o dată pe zi în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT) (castrare medicală sau castrare chirurgicală anterioară), fie placebo cu ADT. Subiecții înrolați aveau un timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSADT) ≤ 10 luni, fiind considerați ca având risc mare de boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată. Toți subiecții care nu au fost castrați chirurgical au utilizat ADT fără întrerupere pe întreaga durată a studiului. Rezultatele PSA au fost mascate și nu au fost utilizate pentru întreruperea tratamentului. Subiecții

randomizați în oricare dintre brațele de tratament urmau să continue tratamentul până la progresia bolii, stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul laboratorului central (BICR), inițierea unui tratament nou, toxicitate inacceptabilă sau retragere din tratament.

Următoarele caracteristici demografice ale pacienților și caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 74 de ani (interval 48-97), iar 26% dintre subiecți aveau vârsta de 80 de ani sau peste. Distribuția rasială a fost 66% caucazieni, 5,6% subiecți de rasă neagră, 12% asiatici și 0,2% altele. 77% dintre pacienții din ambele grupe de tratament fuseseră supuși anterior unei intervenții chirurgicale sau radioterapiei la nivelul prostatei. Majoritatea subiecților aveau un scor Gleason de 7 sau peste (81%). 15% dintre subiecți aveau ganglioni limfatici pelvieni cu dimensiuni < 2 cm la înrolarea în studiu. 73% dintre subiecți fuseseră tratați anterior cu un antiandrogenic de generația întâi; 69% dintre subiecți au fost tratați cu bicalutamidă și 10% cu flutamidă. Toți pacienții înrolați au fost confirmați cu boală non-metastatică stabilită pe baza unui examen imagistic în regim orb efectuat la nivelul unui laborator central (BICR) și au avut un status de performanță ECOG (statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu.

Supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) a fost criteriul final principal de evaluare, definit ca intervalul de timp de la randomizare până la momentul primei dovezi de metastază de țesut moale sau osoasă la distanță, confirmată prin BICR sau până la decesul din orice cauză, oricare dintre aceste evenimente survine mai întâi. Tratamentul cu Erleada a îmbunătățit semnificativ MFS. Erleada a scăzut riscul relativ de metastază la distanță sau deces cu 70%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,30; IÎ 95%: 0,24, 0,36; p < 0,0001). Valoarea mediană a MFS pentru Erleada a fost de 41 de luni, iar pentru placebo a fost de 16 luni (vezi figura 1). A fost observată o îmbunătățire constantă a MFS la tratamentul cu Erleada, în cazul tuturor subgrupelor pre-specificate, inclusiv din perspectiva vârstei, rasei, regiunii geografice, statusului ganglionar, numărului de tratamente hormonale anterioare, valorilor inițiale ale PSA, timpului de dublare a PSA, statusului ECOG inițial și utilizării tratamentelor cu efect osteoprotector.

Luând în calcul toate datele, subiecții tratați cu Erleada și ADT au demonstrat o îmbunătățire semnificativă față de cei tratați numai cu ADT pentru următoarele criterii finale secundare de evaluare a intervalului de timp până la metastază (indice de risc = 0,28; IÎ 95%: 0,23; 0,34; p < 0,0001), a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) (indice de risc = 0,30; IÎ 95%: 0,25; 0,36; p < 0,0001); a intervalului de timp până la progresia simptomatică (indice de risc = 0,57; IÎ 95%: 0,44; 0,73; p < 0,0001); a tendinței de supraviețuire globală (SG) (indice de risc = 0,78; IÎ 95%: 0,64; 0,96; p = 0,0161) și a intervalului până la începerea chimioterapiei citotoxice (indice de risc = 0,63; IÎ 95%: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

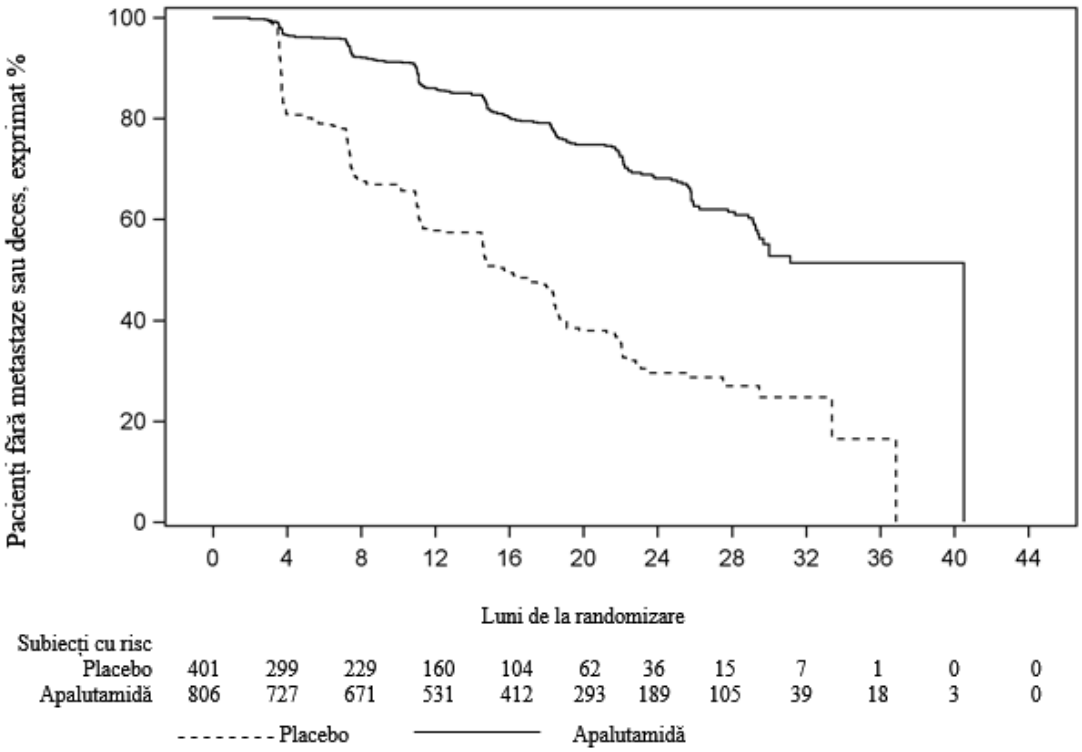

Figura 1: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența metastazelor (MFS) în Studiul ARN-509-003

Intervalul de timp până la progresia simptomatică a fost definit ca intervalul de timp de la randomizare până la dezvoltarea unui eveniment legat de schelet, a durerii/simptomelor care necesită iniţierea unei terapii sistemice noi împotriva cancerului sau a progresiei loco-regionale a tumorii, care necesită radioterapie/intervenţie chirurgicală. Deși numărul total de evenimente a fost mic, diferența dintre cele două brațe de tratament a fost suficient de amplă încât să atingă pragul de semnificație statistică.

Tratamentul cu Erleada a scăzut cu 43% riscul de progresie simptomatică în comparație cu placebo (indice de risc = 0,567; IÎ 95%: 0,443, 0,725; p < 0,0001). Valoarea mediană a intervalului de timp până la progresia simptomatică nu a fost atinsă în niciunul dintre grupele de tratament.

Cu un interval median de urmărire de 52,0 luni, rezultatele au indicat că tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de deces cu 22% comparativ cu placebo (indice de risc = 0,784; IÎ 95%: 0,643, 0,956; p bidirecțional = 0,0161). Rata de SG mediană a fost de 73,9 luni pentru brațul Erleada și 59,9 luni pentru brațul placebo. Limita α prespecificată (p ≤ 0,046) a fost depășită și a fost atinsă semnificația statistică. Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă 19% dintre pacienții din brațul placebo au primit Erleada ca terapie ulterioară.

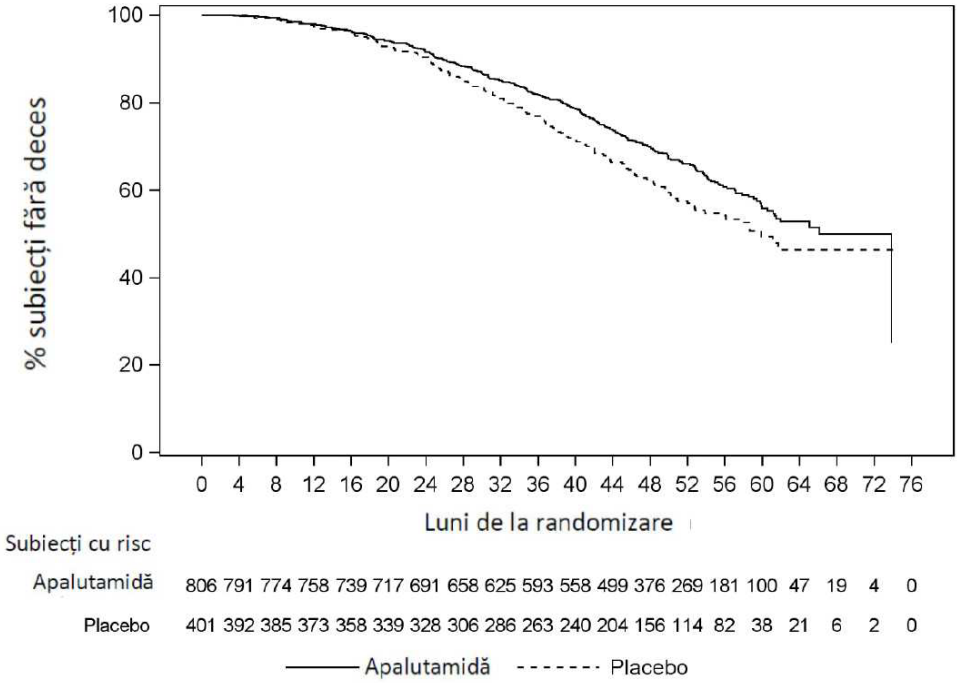

Figura 2: Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (SG) în Studiul ARN-509-003 la analiza finală

Tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de începere a chimioterapiei citotoxice, cu 37%, comparativ cu placebo (indice de risc = 0,629; IÎ 95%: 0,489; 0,808; p = 0,0002), demonstrând o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru Erleada versus placebo. Intervalul median până la începerea chimioterapiei citotoxice nu a fost atins pentru niciunul dintre brațele de tratament. SFP-2, definită ca intervalul de timp până la deces sau progresia bolii prin progresie a PSA, radiografică sau a simptomelor în timpul sau după prima terapie ulterioară a fost mai îndelungată pentru subiecții tratați cu Erleada, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele au demonstrat o reducere cu 44% a riscului de PFS-2 cu Erleada versus placebo (indice de risc = 0,565, IÎ 95%: 0,471; 0,677; p < 0,0001).

Rezultatele de siguranță au confirmat profilul de siguranță acceptabil pentru apalutamidă plus ADT pentru tratamentul pacienţilor cu NM-CRPC. În ciuda expunerii la tratament în brațul cu apalutamidă (mediana 33 de luni) care a fost substanțial mai mare decât cea observată în brațul placebo (mediana 12 luni), proporțiile de subiecți cu TEAE (evenimente adverse apărute în timpul tratamentului), TEAE grave, TEAE care au condus la întreruperea tratamentului, TEAE care au dus la deces și toate decesele din studiu au fost similare între cele 2 brațe. TEAE de gradul 3-4 au fost observate pentru o proporție mai mare de subiecți tratați cu apalutamidă comparativ cu subiecții tratați cu placebo. Tulburări cerebrovasculare ischemice au fost identificate ca ADR (reacție adversă la medicament). Nu au fost identificate semnale suplimentare de siguranță, în cazul urmăririi pe termen lung.

Efectele TEAE raportate frecvent în cazul tratamentului cu apalutamidă au fost erupțiile cutanate, oboseală (predominant de gradul 1 sau 2), căderi și fracturi și scădere în greutate. Aceste TEAE sunt gestionate eficient cu tratamentele standard.

După cum era de așteptat, evenimentele adverse de interes special, de exemplu, convulsii, erupții cutanate, cădere și fracturi au fost raportate cu frecvențe mai mari în brațul cu apalutamidă comparativ cu brațul placebo. Hipotiroidismul nu mai este considerat un eveniment advers de interes special pentru apalutamidă.

Concluzii

Apalutamida în combinație cu ADT a arătat o eficacitate superioară în comparație cu ADT în monoterapie pentru pacienții cu NM-CRPC. Studiul și-a îndeplinit obiectivul principal cu o îmbunătățire semnificativă în MFS, precum și în toate obiectivele secundare (timpul până la metastazare, supraviețuirea fără progresie, timpul până la progresia simptomatică, OS și timpul până la inițierea chimioterapiei citotoxice), cu o ameliorare semnificativă statistic și clinic pentru tratamentul cu apalutamidă, cu o creștere a OS mediane cu 14 luni în comparație cu ADT singur, în ciuda încrucișării și administrarea pre-definită a acetatului de abiraterona + prednison post-progresie. Cu o urmărire suplimentară, subiecții randomizați inițial la apalutamidă au continuat să primească medicamentul de studiu pentru o perioadă medie de aproape 3 ori mai mare decât cei randomizați cu placebo. Beneficiul clinic observat în obiectivele primare și secundare au fost asociate cu îmbunătățiri semnificative în timp până la progresia simptomatică, timpul până la terapia ulterioară și PFS2.

Nu s-a înregistrat o agravare a simptomelor care să afecteze calitatea vieții la adăugarea de apalutamidă la ADT la această populație de pacienți cu NM-CRPC care sunt în general asimptomatici. Cu excepția creșterii reacțiilor adverse de tip convulsii, erupții cutanate, căderi și fracturi, apalutamida în combinație cu ADT nu a avut o creștere semnificativă clinic a incidenței TEAE, comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat ADT singur. Majoritatea TEAE raportate au fost de gradul 1 sau 2 și nu au fost de limitare a dozei. În ansamblu, datele continuă să demonstreze un profil beneficiu-risc favorabil al terapiei apalutamidă + ADT pentru tratamentul subiecților cu NM-CRPC cu risc crescut de metastază.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Ghidurile ESMO 2020 de tratament al cancerului de prostată

Recomandările de tratament ale ghidurilor ESMO pentru cancerul de prostată non-metastatic rezistent la castrare sunt următoarele: Apalutamida [scor ESMO-MCBS v1.1: 3], darolutamida [Scor ESMO-MCBS v1.1: 3] sau enzalutamida [ESMOMCBS v1.1 scor: 3] ar trebui să fie considerate opțiuni pentru bărbații cu CRPC (cancer de prostată rezistent la castrare), M0 (lipsa prezenței metastazelor la scanare osoasă și CT) și risc ridicat de progresie a bolii [I, B].

Apalutamida a crescut semnificativ mediana supraviețuirii fără metastaze (40,5 luni față de 16,2 luni, HR 0,28; 95% CI 0,23-0,35) și timpul până la progresia simptomatică (HR 0,45; 95% CI 0,32-0,63) comparativ cu placebo într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat, controlat cu placebo (SPARTAN) efectuat la 1207 bărbați cu M0 CRPC cu risc ridicat (PSA inițial > 2,0 ng/ml și un timp de dublare a PSA de 10 luni).

Datele pentru OS sunt încă imature (HR 0,70; 95% CI 0,47-1,04). Cele mai frecvente efecte secundare observate în brațul experimental au fost erupțiile cutanate, hipertensiunea arterială, fracturi, hipotiroidism și tulburări mintale.

Enzalutamida a fost evaluată la pacienții cu M0 cu risc ridicat CRPC (studiul PROSPER). La 1401 pacienţi, enzalutamida a fost superioră placebo în ceea ce privește obiectivul final primar al medianei supraviețuirii fără metastaze (36,6 luni față de 14,7 luni, HR 0,29; 95% CI 0,24-0,35), precum și în cazul obiectivelor cheie secundare finale, respectiv timpul median până la progresia PSA (37,2 versus 3,9 luni; HR 0,07; 95% CI 0,05-0,08) și timpul până la următoarea terapie antineoplazică (39,6 versus 17,7 luni; HR 0,21; 95% CI 0,17-0,26). Datele despre OS sunt încă imature. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cazul grupului tratat cu enzalutamidă au fost oboseala, hipertensiunea arterială, evenimente adverse cardiovasculare și tulburări mintale.

Darolutamida a fost evaluată în studiul ARAMIS, un studiu de fază III multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 1509 bărbați cu CRPC M0 cu risc ridicat și un timp de dublare a PSA de 10 luni. Darolutamida a crescut semnificativ supraviețuirea mediană fără metastaze comparativ cu placebo (mediana 40,4 luni față de 18,4 luni; HR 0,41; 95% CI 0,34-0,50). Datele despre OS sunt imature. Evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 19,5% față de 24,7% dintre pacienții care au primit placebo și, respectiv darolutamidă.

Conform HG 720/2008, OMS 564/499/2021 cu modificările ulterioare și recomandărilor ghidurilor ESMO 2020 pentru NM-CRPC, DC Erleada reprezintă singura alternativă terapeutică pentru NM-CRPC cu risc ridicat, pentru care nu există comparator relevant în Listă.

Luând în considerare rezultatele finale ale studiului SPARTAN obținute pentru valorile supraviețuirii globale, SG, pentru o perioadă de urmărire mediană de 52,0 luni, se observă că, tratamentul cu Erleada a scăzut în mod semnificativ riscul de deces cu 22% comparativ cu placebo (indice de risc = 0,784; IÎ 95%: 0,643, 0,956; p bidirecțional = 0,0161). Rata SG mediane a fost de 73,9 luni pentru brațul Erleada și 59,9 luni pentru brațul placebo. Limita α prespecificată ($p \leq 0,046$) a fost depășită și a fost atinsă semnificația statistică. Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă 19% dintre pacienții din brațul placebo au primit Erleada ca terapie ulterioară.

Astfel, putem afirma că speranța medie de supraviețuire a pacienților cu NM-CRPC, tratați cu Erleada, este mai mare de 24 de luni.

De asemenea, în plus față de cele prezentate anterior, Erleada a crescut semnificativ mediana supraviețuirii fără metastaze (40,5 luni față de 16,2 luni, HR 0,28; 95% CI 0,23-0,35) și timpul până la progresia simptomatică (HR

0,45; 95% CI 0,32-0,63) comparativ cu placebo în studiul SPARTAN, ca urmare putem afirma faptul că *tratamentul cu Erleada crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.*

Conform Orphanet, cancerul de prostată non-metastatic rezistent la castrare nu este încadrat ca o boală rară.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	***15***
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	***15***
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP	***15***
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	***25***
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: ***a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau*** ***b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni***	***10***
TOTAL	***80***

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Apalutamidum, pentru indicația de la punctul 1.9. întrunește punctajul de ***includere necondiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Apalutamidum pentru indicația *„tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbaţi adulţi, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică”.*

Referinţe bibliografice:

1. *AVIZ HAS (Microsoft Word - ERLEADA_PIC_INS_Avis2_modifiele16072019_CT17640_version caviardée (has-sante.fr)*
2. *RCP ERLEADA (Erleada, INN-apalutamide (europa.eu))*
3. *NICE GUIDANCE (Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer (nice.org.uk))*
4. *SMC ADVICE (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))*
5. *IQWIG-Raport evaluare (A20-36 - Apalutamid - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))*
6. *Decizie G-BA (Beschluss (g-ba.de))*
7. *ESMO GUIDELINES (Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† (annalsofoncology.org))*

Raport finalizat in data de: 06.07.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu