

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TALAZOPARIBUM

INDICAȚIE: în asociere cu enzalutamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) la care chimioterapia nu este indicată clinic

Data depunerii dosarului

12.06.2025

Numărul dosarului

40059

PUNCTAJ: 57 de puncte

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TALAZOPARIBUM

1.2.1. DC: Talzenna 0,1 mg capsule

1.2.2. DC: Talzenna 0,25 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01XK04

1.4 Data eliberării APP: 05 ianuarie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	capsule	
Concentrație	0,1 mg	0,25 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu flacon din PEÎD x 30 capsule	

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 777/20.08.2025 pentru DC Talzenna 0,25 mg capsule și adresei de înștiințare emise de către Ministerului Sănătății nr. 23279/04.06.2025 avizată în baza notei nr. REG2/36862/01.09.2025, pentru DC Talzenna 0,1 mg capsule

Mărimea ambalajului	Cutie cu flacon din PEÎD x 30 capsule TALAZOPARIBUM	
Concentrație	0,1 mg	0,25 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2840,61	7403,11
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	94,68	246,77

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Talzenna:

Indicația terapeutică :

Cancer de prostată

”Talzenna este indicat în asociere cu enzalutamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) la care chimioterapia nu este indicată clinic”

Doze și mod de administrare

Talzenna în asociere cu enzalutamidă (cancer de prostată)

Doza recomandată este de 0,5 mg talazoparib în asociere cu 160 mg enzalutamidă o dată pe zi.

Pacienții trebuie tratați până când apare progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Castrarea medicală cu analog de hormon de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) trebuie să fie continuată în timpul tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Nu există cerințe legate de testarea mutațiilor tumorale pentru selecția pacienților cu mCRPC pentru tratamentul cu Talzenna.

Doză omisă

Dacă pacientul vomită sau omite o doză de Talzenna, nu trebuie luată o doză suplimentară. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

Ajustări ale dozei

Pentru a gestiona reacțiile adverse la medicament trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, în funcție de gravitate și de starea clinică (vezi Tabelul 1). Reducerea recomandată a concentrației dozei pentru talazoparib în monoterapie (cancer mamar) și pentru talazoparib în asociere cu enzalutamidă (cancer de prostată) sunt indicate în Tabelul 2.

Înainte de începerea tratamentului cu Talzenna trebuie efectuată hemoleucograma iar apoi lunar sau după cum este indicat clinic

Tabelul 1. Ajustări ale dozei pentru reacții adverse

	Opriți Talzenna până când nivelul se remite la	Reluați Talzenna
Hemoglobină < 8 g/dl	≥ 9g/dl	Reluați Talzenna cu următoarea doză mai mică
Număr de trombocite < 50000/μl	≥ 75000/μl	
Număr de neutrofile < 1000/μl	≥ 1500/μl	
Reacție adversă nonhematologică de Grad 3 sau Grad 4	Grad 1	Luați în considerare reluarea Talzenna cu următoarea doză mai mică sau opriți tratamentul

Tabelul 2. Nivelurile de reducere a dozei pentru talazoparib atunci când este utilizat în asociere cu enzalutamidă (cancer de prostată)

	Nivelul dozei de talazoparib (cancer de prostată)
Doza inițială recomandată	0,5 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	0,35 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	0,25 mg o dată pe zi
A treia reducere a dozei	0,1 mg o dată pe zi

Talzenna atunci când este utilizat în asociere cu enzalutamidă (cancer de prostată)

Nu a fost studiat efectul administrării concomitente a inhibitorilor P-gp asupra expunerii la talazoparib atunci când talazoparib este administrat în asociere cu enzalutamida. Prin urmare, utilizarea concomitentă a inhibitorilor P-gp în timpul tratamentului cu talazoparib trebuie evitată

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq 1 \times$ limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) $> \text{LSN}$, sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times \text{LSN}$ și orice AST), insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5$ până la $3,0 \times \text{LSN}$ și orice AST) sau severă (bilirubina totală $> 3,0 \times \text{LSN}$ și orice AST) (vezi pct. 5.2). Talzenna în combinație cu enzalutamida nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu deficiență hepatică severă (clasificare Child-Pugh C), deoarece farmacocinetica și siguranța nu au fost stabilite la acești pacienți.

Insuficiență renală

Cancer de prostată Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq \text{clearance-ul creatininei [CrCl]} < 90 \text{ ml/minut}$). La pacienții cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/minut} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/minut}$), doza recomandată de Talzenna este de 0,35 mg o dată pe zi în asociere cu enzalutamida pe cale orală o dată pe zi. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă ($15 \text{ ml/minut} \leq \text{CrCl} < 30 \text{ ml/minut}$), doza recomandată de Talzenna este de 0,25 mg o dată pe zi în asociere cu enzalutamida o dată pe zi. Talzenna nu a fost studiat la pacienții cu $\text{CLCr} < 15 \text{ ml/minut}$, sau pacienții care necesită hemodializă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Talzenna la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Talzenna se administrează oral. Pentru a evita contactul cu conținutul capsulei, capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

CANCER DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA CASTRARE

Cancerul de prostată cuprinde un set eterogen de manifestări pentru care tratamentul optim depinde în special de caracterizarea patologică și moleculară a tumorii.

Cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) este definit ca o boală rezistentă avansată dincolo de glanda prostatică, cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici regionali sau în prezența bolii metastatice. Cancerul de prostată rezistent la castrare (CRPC) este definit de Comitetul pentru Cancerul Asociației Franceze de Urologie (CCAFU) printr-un nivel de testosteron $< 50 \text{ ng/dl}$ asociat cu progresie biochimică (3 creșteri consecutive ale PSA care au dus la două creșteri de 50% peste Nadir² cu un PSA $> 2 \text{ ng/ml}$) sau progresie radiologică (≥ 2 leziuni noi la scintigrafia osoasă sau progresia unei leziuni măsurabile conform criteriilor RECIST) în ciuda privării androgenice medicale sau chirurgicale.

Cancerul de prostată rezistent la castrare (CRPC) este definit ca progresie a bolii în ciuda nivelurilor de testosteron și se poate manifesta fie printr-o creștere continuă a nivelurilor serice de antigen specific prostatic (PSA), fie prin progresia bolii preexistente și/sau prin apariția de noi metastaze. Cancerul de prostată avansat a fost cunoscut sub câteva denumiri de-a lungul anilor, inclusiv cancer de prostată rezistent la hormoni (HRPC) și

cancer de prostată insensibil la androgeni (AIPC). Cel mai recent, termenii de cancer de prostată rezistent la castrare sau cancer de prostată recurent la castrare au fost introduși odată cu conștientizarea faptului că producția extratesticulară de androgeni joacă un rol semnificativ în rezistența celulelor cancerului de prostată la terapia de castrare medicală sau chirurgicală.

În ciuda progreselor semnificative în gestionarea bolii, cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) rămâne cu un prognostic rezervat în stadiul avansat. În fiecare an, Societatea Americană de Cancer estimează numărul de cazuri noi de cancer și decese din Statele Unite și compilează cele mai recente date privind incidența cancerului la nivel populațional. Se estimează că 26% din noile cazuri de cancer noncutanat vor fi cauzate de cancerul de prostată, rezultând 11% din decesele legate de cancer în Statele Unite, ceea ce îl face cea mai frecventă malignitate la bărbați și a doua cauză principală de mortalitate prin cancer.

mCRPC reprezintă un stadiu avansat al bolii. În acest stadiu, deși s-au făcut progrese terapeutice în ultimii ani, prognosticul pentru acești pacienți rămâne slab, cu o rată mediană de supraviețuire generală mai mică de 3 ani

După debutul bolii metastatice, boala este invariabil fatală, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 30 %. În plus, incidența cancerului de prostată metastatic pare să fi crescut la toate rasele și grupele de vârstă în ultimul deceniu. Este o boală debilitantă cu impact asupra vieții sociale, emoționale, familiale și profesionale, în special din cauza durerii, deteriorării stării generale de sănătate, oboselii cronice, depresiei și pierderii independenței. Astfel, ca și în cazul altor situsuri, calitatea vieții pacienților cu cancer de prostată poate fi afectată permanent.

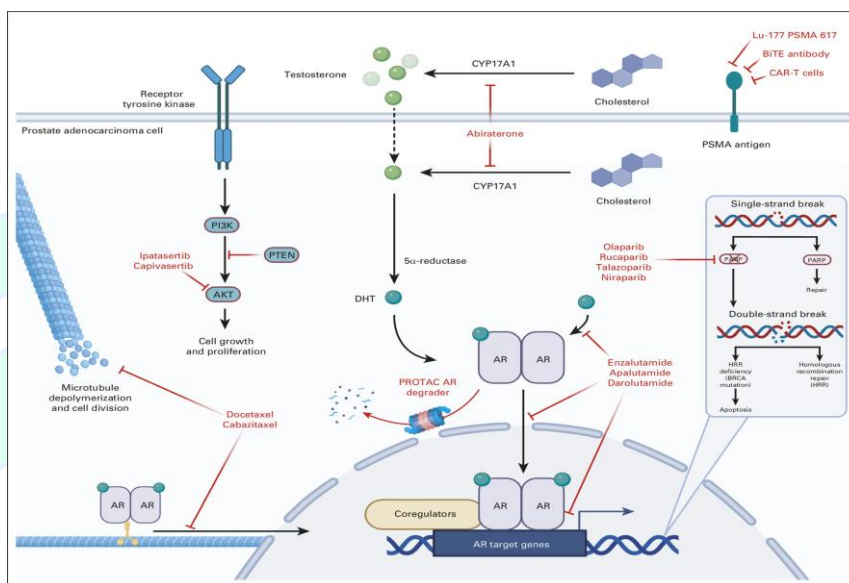
Cancerul de prostată este o problemă majoră de sănătate publică, cu o incidență estimată la 50.430 de cazuri noi în 2015. Se clasează pe primul loc printre cancerurile masculine în ceea ce privește frecvența, înaintea cancerului pulmonar și colorectal și reprezintă aproape 25% din neoplasmele aparute la sexul masculin, apărând predominant la bărbații cu vârsta peste 65 de ani, vârsta mediană la momentul diagnosticului este de 68 de ani (în 2018). În peste 90% din cazuri, pacienții cu mCRPC au metastaze osoase și aproximativ 40% dintre pacienții cu boală avansată dezvoltă metastaze la nivelul țesuturilor moi. Pacienții cu mCRPC prezintă multiple simptome clinice, inclusiv durere, oboseală și disfuncție urinară, afectându-le calitatea vieții. Aproximativ 10 până la 20% dintre pacienții cu cancer de prostată devin rezistenți la castrare (CRPC) în decurs de 5 ani.

Scopul terapeutic în tratamentul mCRPC este de a îmbunătăți calitatea vieții și supraviețuirea generală a pacienților. Pacienții nu sunt eligibili pentru intervenție chirurgicală, iar tratamentul lor se bazează pe terapia sistemică. Alegerea dintre aceste terapii diferite ia în considerare tratamentele anterioare, răspunsul pacientului la aceste tratamente, starea generală, vârsta, profilul clinic și preferința pentru terapiile disponibile.

Tratamentul de primă linie se bazează pe supresia androgenică cu analogi GnRH sau antagoniști GnRH. Tratamentul adenocarcinomului de prostată rezistent la castrare se bazează pe terapia de deprivare androgenică (ADT), în combinație cu terapii hormonale de nouă generație (NGHT) cu acetat de abirateronă (ZYTIGA) sau

enzalutamidă (XTANDI) în combinație cu prednison sau prednisolon sau în combinație cu docetaxel la pacienții eligibili pentru chimioterapie. Aceste strategii au demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii generale în comparație cu ADT administrată singură.

Fig . 1. Ținte ale terapiilor sistemice în tratamentul cancerului de prostată metastatic.



AKT, timorul AKR; AR, receptor androgenic; BiTe, agent de angajare bispecifică a celulelor T; CAR, receptor antigenic himeric; CYP17A1, citocrom P450 17A1; DHT, dihidrotestosteron; PARP, poli ADP-riboză polimerază; PI3K, fosfoinozitol 3-kinază; PROTAC, himeră care vizează proteoliza; PSMA, antigen membranar specific prostatei; PTEN, omolog de fosfatază și tensină. Adaptat de la Androgen Receptor Genomic Pathway.

Cancerul de prostată este o boală eterogenă și nu toți pacienții prezintă același răspuns la tratament. Analizele genomice recente au identificat modificări specifice liniei germinale și/sau somatice, precum și căi de semnalizare alternative implicate în progresia tumorii, în special la pacienții cu boală metastatică progresivă. 14, 15 Până la 30% dintre pacienții cu mCRPC prezintă modificări ale genelor HRR. 16, 17, 18, 19 Aceste modificări genetice sunt uneori factori predictivi pentru răspunsul la anumite terapii țintite. Se pare că este necesară stratificarea acestor pacienți pe baza profilului lor genomic.

Radiul-223 este un izotop radioactiv al radiului care emite niveluri scăzute de radiații cu particule alfa și acționează ca o particulă mimetică a calciului ce este încorporată în timpul osteogenezei la nivelul leziunilor osoase metastatice.

Managementul cancerului de prostată metastatic a suferit o revoluție în ultimul deceniu odată cu introducerea mai multor agenți noi și reutilizarea altora. Mai multe studii clinice au raportat rezultate îmbunătățite odată cu intensificarea terapiei de deprivare androgenică prin adăugarea chimioterapiei cu docetaxel sau a unor agenți hormonalai noi (abirateronă, enzalutamidă sau apalutamidă) în starea metastatică sensibilă la castrare.

Recent, la bărbații cu mCRPC pozitiv pentru antigenul membranar specific prostatic (PSMA) care au fost tratați anterior cu terapie hormonală nouă (NHT) și 1-2 taxani, adăugarea de 177Lu -PSMA-617 la tratamentul standard, comparativ cu terapia standard singură, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a rPFS (supraviețuire fără progresie) (mediană 8,7 vs 3,4 luni; RR, 0,40 [IC 99,2%, 0,29 până la 0,57]; $P < 0,001$, unilateral) și OS (mediană 15,3 vs 11,3 luni; RR, 0,62 [IC 95%, 0,52 până la 0,74]; $P < 0,001$, unilateral).

Peisajul terapeutic pentru cancerul de prostată metastatic a evoluat rapid în ultimii ani, determinat de progresele în profilarea moleculară, dezvoltarea de noi agenți și accentul tot mai mare pus pe personalizarea tratamentului. Având în vedere arsenalul tot mai mare de opțiuni terapeutice - inclusiv agenți hormonal, radiofarmaceutice și terapii țintite - au fost propuse ghiduri clinice recente pentru a sprijini secvențierea optimă a tratamentului.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ – Studiul clinic TALAPRO-2

Talazoparib (TALZENNA™) este un inhibitor oral al enzimelor poliadenozin 5'-difosforiboză polimerază (PARP), care joacă un rol esențial în repararea rupturilor monocatenare ale ADN-ului.

Studiul clinic TALAPRO-2 a fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, în care pacienții (N=805) cu mCRPC au fost randomizați 1:1 pentru a primi Talzena 0,5 mg o dată pe zi în asociere cu enzalutamidă 160 mg o dată pe zi, față de un braț de comparație cu placebo în asociere cu enzalutamidă 160 mg o dată pe zi. Toți pacienții au primit un analog de hormon eliberator de gonadotropină (GnRH) sau au avut anterior orhitectomie bilaterală și trebuiau să fi progresat la terapia anterioară de privare de androgeni. Tratamentul anterior cu abirateronă sau chimioterapie pe bază de taxan pentru cancerul de prostată metastatic sensibil la castrare (mCSPC) a fost permis. Randomizarea a fost stratificată în funcție de (1) tratamentul anterior cu abirateronă sau chimioterapie pe bază de taxan față de niciun tratament anterior de acest fel; și în funcție de (2) statusul mutației genei HRR care a fost testat prospectiv prin secvențierea de generația următoare a țesutului tumoral utilizând FoundationOne CDx sau a ADN-ului tumoral circulant (ADNtc) utilizând FoundationOne Liquid CDx; pacienții cu mutații tumorale ale genelor HRR (ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CDK12, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2 sau RAD51C) față de pacienții fără mutații tumorale ale genelor HRR sau cu status necunoscut. Vârsta mediană a fost de 71 ani (interval 36 până la 91) în ambele brațe; 62% au fost albi, 31% au fost asiatici și 2% au fost negri. Majoritatea participanților (66%) din ambele brațe a avut un status de performanță ECOG de 0. La pacienții tratați cu Talzena, proporția pacienților cu boală măsurabilă cu RECIST 1.1 la momentul inițial, conform BICR a fost 30%. Douăzeci și opt la sută (28%) dintre pacienți au primit anterior abirateronă sau chimioterapie pe bază de taxan. Douăzeci la sută (20%) au avut tumori cu mutații ale genelor HRR și 80% au avut tumori care nu au avut mutații ale genelor HRR sau au avut status necunoscut. Rezultatul primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii radiologice (SFPr) evaluată în conformitate cu versiunea

RECIST 1.1 și criteriile (os) din Criteriile Grupului de lucru pentru studiile clinice în cancerele de prostată 3 (PCWG3), așa cum au fost evaluate prin BICR. SG a fost un criteriu final secundar controlat alfa. A fost demonstrată o ameliorare semnificativă statistic a SFPr evaluată prin BICR pentru Talzena în asociere cu enzalutamidă comparativ cu placebo în asociere cu enzalutamidă. O analiză a sensibilității SFPr evaluată de investigator a fost concordantă cu rezultatele SFPr evaluate prin BICR.

Rezultatele de eficacitate ale TALAPRO-2 sunt prezentate în Tabelul 2 și Figura 2.

Tabelul 3. Rezumatul rezultatelor de eficacitate– TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamidă	Placebo + enzalutamidă
SFPr conform BICR	N=402	N=403
Evenimente, număr (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana (Î 95%), luni	NR (27,5, NR)	21,9 (16,6, 25,1)
Rata de risca (Î 95%) ^a	0,627 (0,506, 0,777)	
SG interimară secundară		
Evenimente, număr (%)	156 (38,8)	174 (43,2)
Mediana (Î 95%), luni	NR (37,3, NR)	38,2 (34,1, 43,1)
Rata de risca (Î 95%) ^a	0,837 (0,674, 1,040)	

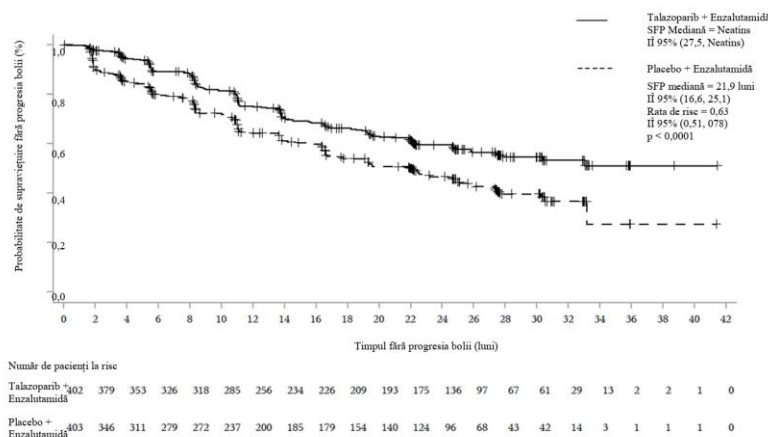
Abrevieri: BICR = evaluarea independentă centrală în orb; Î = interval de încredere; CSCP = cancer de prostată sensibil la castrare; HRR = repararea recombinării omoloage; mCRPC = cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; N = număr de pacienți; NHT = noua terapie hormonală; NR = neatinis; SG = supraviețuirea generală; SFPr = supraviețuirea fără progresia bolii radiologic.

* SFPr se bazează pe data limită de colectare a datelor de 16 august 2022 și o urmărire mediană pentru SFPr de 24,9 luni (Î 95%: 24,7, 25,3) în brațul talazoparib plus enzalutamidă, și 24,6 luni (Î 95%: 22,1, 24,9) în brațul placebo plus enzalutamidă. SG interimară secundară se bazează pe data limită de colectare a datelor de 28 martie 2023 și o urmărire mediană de 35,8 luni (Î 95%: 33,6, 35,9) în brațul talazoparib plus enzalutamidă și de 34,6 luni (Î 95%: 32,7, 35,9) în brațul placebo plus enzalutamidă.

a. Rata de risc pe baza modelului proporțional de risc Cox stratificat în funcție de tratamentul anterior cu NHT (abirateronă) sau chimioterapie pe bază de taxan pentru CSCP (da față de nu) și în funcție de statusul mutației HRR(deficient față de non-deficient/necunoscut), cu < 1 în favoarea talazoparib.

b. Valorile P (bilaterale) din testul log-rank stratificat în funcție de tratamentul anterior cu NHT (abirateronă) sau chimioterapie pe bază de taxan pentru CSCP și în funcție de statusul mutației HRR.

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru SFPr conform BICR– TALAPRO-2 (mCRPC)



Abrevieri: BICR = evaluarea independentă centrală în orb; Î = interval de încredere; mCRPC = cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; SFP = supraviețuirea fără progresia bolii; SFPr= supraviețuirea fără progresia bolii radiologic.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DC TALZENNA 0,1mg și 0,25 mg capsule pentru indicația menționată la punctul 1.9, acordând un **beneficiu terapeutic important**. Raportul este datat 27 martie 2024. Nivelul de rambursare propus pentru înscrierea pe lista specialităților rambursate beneficiarilor de asigurări sociale: 100%.

2.2. National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Pe site-ul NICE nu este publicat un raport de evaluare pentru medicamentul TALZENNA 0,1mg și 0,25 mg capsule pentru indicația de la punctul 1.9.

2.3. Scottish Medicines Consortium (SMC)

Conform Deciziei SMC 2753/07.02.2025, TALZENNA este **acceptat pentru utilizare** în cadrul NHS Scotland în combinație cu enzalutamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) la care chimioterapia nu este indicată clinic.

2.4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Obiectivul raportului IQWiG finalizat la data de 13.05.2025 l-a constituit evaluarea beneficiului adițional al al talazoparib + enzalutamidei în comparație cu terapia de comparație adecvată (ACT) pentru pacienții cu mCRPC pretratat la care chimioterapia nu este indicată clinic.

În urma analizei rezultatelor studiului Talzena, precum și a studiilor care au stat la baza realizării de comparații, experții germani au decis că **nu a fost dovedit niciun beneficiu adițional față de comparator**.

2.5. COMITETUL FEDERAL COMUN - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul G-BA este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Talzena pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul (BANZ AT 23.09.2024 B3) este datat 23.09.2024.

Concluzia privind existența unui beneficiu adițional față de comparator, este indiciu de beneficiu minor.

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

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Pfizer România SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC TALZENNA 0,1 mg și 0,25 mg capsule (DCI TALAZOPARIBUM), pentru indicația terapeutică: "Talzena este indicat în asociere cu enzalutamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu

cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) la care chimioterapia nu este indicată clinic”, este rambursat în total în 10 state membre ale Uniunii Europene, respectiv: Austria, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Italia, Polonia, Portugalia, Spania, și Suedia. Nu este rambursat în Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei medicamentul cu DC Lynparza 100 mg și 150 mg comprimate filmate (DCI OLAPARIBUM), *”indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților adulți cu CPRCm la care chimioterapia nu este indicată clinic”*

Definiția comparatorului, conform OMS 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”.**

Calculul costurilor terapiei, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Cap.I, pct.23:

„NOTĂ:

1. 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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății 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 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.”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.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, DCI OLAPARIBUM este încadrat 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 incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie la poziția 102, cu adnotarea „**1” și poziția 102 cu adnotarea „**1^Ω”. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

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

„.....

C. Cancer de prostată - Indicații:

1.a.) 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.

1.b.) Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere

Pentru indicația prevăzută la pct. 1.a:

- vârstă 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.

Pentru indicația prevăzută la pct. 1.b:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC);
- stadiu metastatic;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

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 paleativ), 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. Tratamentul cu Olaparibum se continuă conform indicației, atât timp cât există beneficii clinice și nu apar toxicități care să ducă la discontinuare.

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 poate fi redusă 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).

Pentru indicația I.b, doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1000 mg de la momentul includerii acestei concentrații în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x 2/zi).

Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant;
- hemoleucogramă și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant - lunar.

NOTĂ:

Pentru indicația I.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum).

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 neutrofilelor 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.

SETS consideră că medicamentul cu DCI OLAPARIBUM respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Calculul costurilor terapiei cu Lynparza în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon

Doza recomandată de Lynparza 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.

Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Întrucât, conform precizărilor existente în O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, când efectuăm calculul costurilor terapiei suntem obligați să alegem "medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman", aprobat, pentru calculul combinației a fost ales genericul **Abiraterona Pharmazac** de 250 mg, cu pretul cel mai scazut.

Cost anual Lynparza: (Lynparza 150mg X 4 + Abiraterona Pharmazac 250 mg + Prednison 5mg X 2) X 365 = (194,39 X 4 + 19,09 X 4 + 0,13 X 2) X 365 = 311.801,25 lei.

Costuri 3 ani Lynparza: 311801,25 X 3 = 935.403,75 lei.

Calculul costurilor terapiei cu Talzenna în asociere cu enzalutamidă

Doza recomandată este de 0,5 mg talazoparib în asociere cu 160 mg enzalutamidă o dată pe zi. Pacienții trebuie tratați până când apare progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Castrarea medicală cu analog de hormon de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) trebuie să fie continuată în timpul tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Scopul utilizării capsulei de 0,1 mg este de a facilita modificările de doză și nu este interschimbabilă cu alte concentrații.

*Cost anual Talzenna (Talzenna 0.25mg*2 + Enzalutamida 40mg*4)*365 = (493,54 + 429,72) X 365 = 336989,9 lei*

Costuri 3 ani: 336989,9X3 = 1.010.969,7 lei.

Tabel nr. 4: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	PAM/UT (lei)	Cost terapie 1 an (lei)	Cost terapie 3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
OLAPARIBUM	Lynparza 100 mg cp. film.	130,03	311801,25	935.403,75	
	Lynparza 150 mg cp. film.	194,39			
ABIRATERONUM	Abiraterona Pharmazac 250 mg	76,43			
PREDNISONUM	Prednison Arena 5 mg cp.	0,13			
TALAZOPARIBUM	Talzenna 0.10 mg cp.	94,68	336.989,9	1.010.969,7	8,07
	Talzenna 0.25 mg cp.	246,77			
ENZALUTAMIDUM	Xtandi 40 mg cp. fim.	107,43			

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

În concluzie, Talzena **generează mai mult de 3% costuri față de comparator**, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – Raportele nu sunt finalizate	15
2.2. IQWiG/G-BA DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează că aduce beneficiu adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7
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	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	57

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., medicamentul cu **DCI TALAZOPARIBUM și DC Talzena 0,1 mg și 0,25 mg capsule**, pentru indicația „în asociere cu enzalutamidă pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) la care chimioterapia nu este indicată clinic” **nu întrunește punctajul de includere 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.**

Referințe bibliografice:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al: Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin 71:7-33, 2021



2. BioRender: BioRender.com , 2021. <https://app.biorender.com/biorender-templates>
3. RCP Talzena chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220530155863/anx_155863_ro.pdf
4. RCP Lynparza chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166301/anx_166301_ro.pdf
- 5.HAS, Sinteza avizului Comisiei de transparentă TALZENNA 0,1 si 0,25 mg.: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20610_TALZENNA_PIC_INS_AvisDef_CT20610.pdf
6. Aviz HAS 27.03.2024 - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/talzenna_27032024_transcription_ct20610.pdf
7. Avizul SMC No 2753/07 February 2025:
<chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://scottishmedicines.org.uk/media/9019/talazoparib-talzenna-abb-final-feb-2025-for-website.pdf> SMC: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/talazoparib-talzenna-abb-smc2753/>
8. EPAR Talzena <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>
9. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.

Raport finalizat in data de: 22.09.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu