



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TALAZOPARIBUM

INDICAȚIE: *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*

Data depunerii dosarului **23.01.2026**

Număr dosar **4581**

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Talazoparibum
1.2. DC: Talzenna 0,1 mg capsule, Talzenna 0,25 mg capsule
1.3. Cod ATC: L01XK04
1.4. Data primei autorizări: 20 iunie 2019
1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgie
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>capsulă</i>
Concentrații	<i>0,25 mg; 0,1 mg</i>
Calea de administrare	<i>orală</i>
Mărimea ambalajului pentru ambele concentrații	<i>cutie cu flacon din PEID x30 cps</i>

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 23279/04.06.2025, eliberat în baza notei AR 10125/03.06.2025 pentru Talzenna 0,1 mg capsule

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	*2789,43 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	92,98 lei

*2840,61 lei actualizat cu TVA 11%

Preț conform OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare pentru Talzenna 0,25 mg capsule

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	7403,11 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	246,77 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Talzenna

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.

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.

Categorii speciale de pacienți

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

Insuficiență renală: 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 ($30 \text{ ml/minut} \leq \text{CrCl} < 60$

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 ($15 \text{ ml/minut} \leq \text{ClCr} < 30 \text{ ml/minut}$), 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.

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). 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.

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

Contraindicații: - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP,
- Alăptarea

Mecanism de acțiune: Talazoparib este un inhibitor al enzimelor PARP, PARP1 ($\text{IC}_{50}=0,7 \text{ nM}$) și PARP2 ($\text{IC}_{50}=0,3 \text{ nM}$). Enzimele PARP sunt implicate în răspunsul căilor de semnalizare activate la deteriorarea ADN-ului celular, cum sunt repararea ADN, transcripția genelor și moartea celulară. Inhibitorii PARP (PARPi) exercită efecte citotoxice asupra celulelor canceroase prin 2 mecanisme, inhibarea activității catalitice a PARP și prin captarea PARP, în care proteina PARP legată de un PARPi nu se disociază prompt de o leziune a ADN-ului, împiedicând astfel repararea ADN-ului, replicarea și transcripția și astfel rezultă, apoptoza și/sau moartea celulară. Tratamentul cu talazoparib, ca agent unic, al liniilor celulare canceroase care au defecte în genele de reparare a ADN-ului, duce la niveluri crescute de γH2AX , un marker al rupturilor ADN-ului dublu catenar, și duce la proliferare celulară scăzută și o rată crescută de apoptoză. Activitatea antitumorală a talazoparib a fost, de asemenea, observată într-un model xenogrefă (XDP) derivat de la pacient cu cancer mamar BRCA mutant, în care pacientul a fost tratat anterior cu un regim pe bază de platină, precum și într-un model xenogrefă cu cancer de prostată pozitiv la receptorul androgenic (RA). În aceste modele XDP, talazoparib a scăzut creșterea tumorală și a crescut nivelul γH2AX și apoptoza în tumori.

Efectele antitumorale ale inhibiției combinate ale PARP și activității RA se bazează pe următoarele mecanisme: inhibiția semnalizării RA suprimă expresia genelor de reparare a recombinării omoloage (HRR), inclusiv BRCA1,

ducând la sensibilitate la inhibarea PARP. S-a demonstrat că activitatea PARP1 este necesară pentru funcționarea maximală a funcției RA și astfel inhibarea PARP poate reduce semnalizarea RA și crește sensibilitatea la inhibitorii semnalizării RA. Rezistența clinică la blocajul RA este uneori asociată cu co-deleția RB1 și BRCA2, care la rândul său este asociată cu sensibilitate la inhibarea PARP.

Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, compania Pfizer România SRL pentru medicamentul Talzenna, data expirării brevetului este iunie 2034.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Pfizer România SRL a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 4581 /23.01.2026 aferent medicamentului cu DCI Talazoparibum pentru indicația terapeutică autorizată: **„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”** prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI TALAZOPARIBUM ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ METASTATIC REZISTENT LA CASTRARE LA CARE CHIMIOTERAPIA NU ESTE INDICATĂ CLINIC

Eficacitatea și siguranța medicamentului cu DCI Talazoparibum au fost evaluate în cadrul studiului clinic cu protocol TALAPRO-2. Acesta 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 Talzenna 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 orhidectomie 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;

(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 Foundation One 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 pacienților (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%.

28% dintre pacienți au primit anterior abirateronă sau chimioterapie pe bază de taxan.

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 cancerul 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 și a SG pentru Talzena în asocieră cu enzalutamidă comparativ cu placebo în asocieră cu enzalutamidă.

O analiză a sensibilității SFPr evaluată de investigator a fost concordantă cu rezultatele SFPr evaluate prin BICR.

Tabelul nr. 1. Rezumatul rezultatelor de eficacitate – TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamidă N=402	Placebo + enzalutamidă N=403
SFPr conform BICR		
Evenimente, număr (%)	151 (37,6)	191 (47,4)
Mediana (ÎI 95%), luni	NR (27,5, NR)	21,9 (16,6, 25,1)
Rata de risc ^a (ÎI 95%) ^a	0,627 (0,506, 0,777)	
Valoarea p ^b	p<0,0001	
SG		
Evenimente, număr (%)	211 (52,5)	243 (60,3)
Mediana (ÎI 95%), luni	45,8 (39,4; 50,8)	37 (34,1; 40,4)
Rata de risc ^a (ÎI 95%) ^a	0,796 (0,661; 0,958)	
Valoarea p ^b	p=0,0155	

Abrevieri: BICR = evaluarea independentă centrală în orb; ÎI = 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 = neatsins; SG = supraviețuirea generală; SFPr = supraviețuirea fără progresia bolii radiologice. * SFPr se bazează pe data limită de colectare a datelor de 16 august 2022 și o urmărire mediană pentru SFPr de 24,9 luni (ÎI 95%: 24,7, 25,3) în brațul talazoparib plus enzalutamidă, și 24,6 luni (ÎI 95%: 22,1, 24,9) în brațul placebo plus enzalutamidă. SG se bazează pe data limită de colectare a datelor de 3 septembrie 2024 și o urmărire mediană pentru SG de 52,5 luni (ÎI 95%: 49,9, 53,4) în brațul talazoparib plus enzalutamidă și de 53,0 luni (ÎI 95%: 50,6, 54,0) 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.

La momentul analizei finale a SG, SFPr mediană a fost de 33,1 luni (ÎI 95%: 27,4; 39,0) la pacienții care au primit Talzena în asociere cu enzalutamidă și de 19,5 luni (ÎI 95%: 16,6; 24,7) la pacienții care au primit placebo în asociere cu enzalutamidă (rata de risc = 0,667; ÎI 95%: 0,551; 0,807).

Tabelul nr. 2 Rezumatul rezultatelor de eficacitate pentru analiza subgrupeii—TALAPRO-2 (mCRPC)*

	Talazoparib + enzalutamidă	Placebo + enzalutamidă
Analizele subgrupeii HRRm ^a		
HRRm	N=85	N=82
SFPr conform BICR		
Evenimente, număr (%)	37 (43,5)	49 (59,7)
Mediana (ÎI 95%), luni	27,9 (16,8, NR)	13,8 (10,9, 19,5)
Rata de risc (ÎI 95%) ^b	0,424 (0,275, 0,653)	
SG		
Evenimente, număr (%)	41 (48,2)	55 (67,1)
Mediana (ÎI 95%), luni	45,8 (36,4, NR)	30,1 (25,6, 38,2)
Rata de risc (ÎI 95%) ^b	0,524 (0,348, 0,787)	
Non-HRRm	N=207	N=219
SFPr conform BICR		
Evenimente, număr (%)	73 (35,3)	95 (43,4)
Mediana (ÎI 95%), luni	NR (25,8, NR)	22,4 (16,6, NR)
Rata de risc (ÎI 95%) ^b	0,695 (0,511, 0,944)	
SG		
Evenimente, număr (%)	112 (54,1)	133 (60,7)
Mediana (ÎI 95%), luni	45 (34,7, 53,3)	37,4 (31,8, 41,4)
Rata de risc (ÎI 95%) ^b	0,817 (0,635, 1,053)	
Analizele subgrupeii BRCAm ^a		
BRCAm	N=27	N=32
SFPr conform BICR		
Evenimente, număr (%)	8 (29,6)	22 (68,7)
Mediana (ÎI 95%), luni	NR (16,8, NR)	11 (7,4, 24,6)
Rata de risc (ÎI 95%) ^b	0,232 (0,101, 0,529)	
SG		
Evenimente, număr (%)	14 (51,9)	23 (71,9)
Mediana (ÎI 95%), luni	36,9 (24,9, NR)	26,1 (15,2, 35,4)
Rata de risc (ÎI 95%) ^b	0,556 (0,285, 1,085)	

Abrevieri: BICR = evaluarea independentă centrală în orb; BRCAm = gena cancerului mamar cu mutație; ÎI = interval de încredere CSPS = cancer de prostată sensibil la castrare; ADNtc = ADN tumoral circulant; HRRm = gena reparării recombinării omoloage cu mutație; mCRPC = cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; N = număr de pacienți; NHT = noua terapie hormonală; NR = neatins; SG = supraviețuirea globală; SFPr = supraviețuirea fără progresia bolii radiologic.

* Pe baza datei limită de colectare a datelor de 16 august 2022 și o urmărire mediană pentru SFPr de 24,9 luni (ÎI 95%: 24,7, 25,3) în brațul talazoparib plus enzalutamidă, și 24,6 luni (ÎI 95%: 22,1, 24,9) în brațul placebo plus enzalutamidă. SG se bazează pe data limită de colectare a datelor de 3 septembrie 2024 și o urmărire mediană pentru SG de 52,5 luni (ÎI 95%: 49,9, 53,4) în brațul talazoparib plus enzalutamidă, și 53,0 luni (ÎI 95%: 50,6, 54,0) în brațul placebo plus enzalutamidă.

a. Derivat pe baza rezultatelor prospective pe bază de țesut tumoral (rezultate cunoscute înainte de randomizare) și a rezultatelor prospective pe bază de ADNtc sangvin (rezultate cunoscute înainte de randomizare).

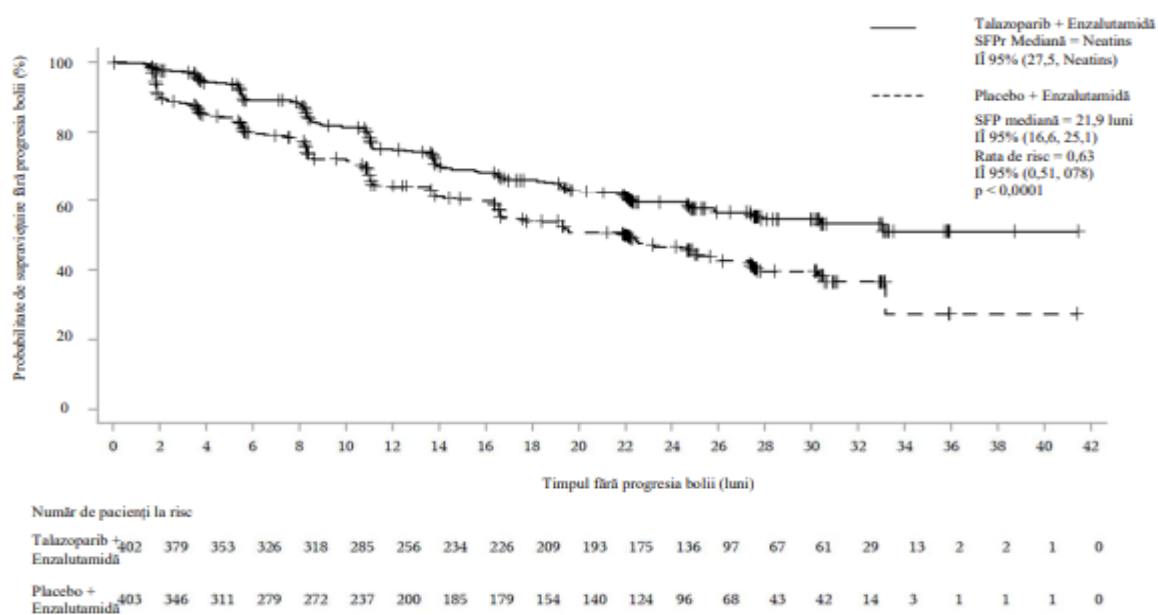
b Rata de risc pe baza modelului proporțional de risc Cox stratificat în funcție de tratamentul anterior cu NHT (abirateronă) sau chimioterapie pe bază de taxan pentru CSCP (da față de nu) cu < 1 în favoarea talazopari

La momentul analizei finale a SG, în subgrupul HRRm, SFPr mediană a fost de 27,7 luni (ÎI 95%: 19,3; 38,4) la pacienții care au primit Talzenna în asociere cu enzalutamidă și de 13,8 luni (ÎI 95%: 10,8; 19,3) la pacienții care au primit placebo în asociere cu enzalutamidă (rata de risc=0,454; ÎI 95%: 0,305; 0,674).

În subgrupul non-HRRm, SFPr mediană a fost de 33,2 luni (ÎI 95%: 25,9; 44,2) la pacienții care au primit Talzenna în asociere cu enzalutamidă și de 22,1 luni (ÎI 95%: 16,6; 30,4) la pacienții care au primit placebo în asociere cu enzalutamidă (rata de risc=0,740; ÎI 95%: 0,565; 0,969).

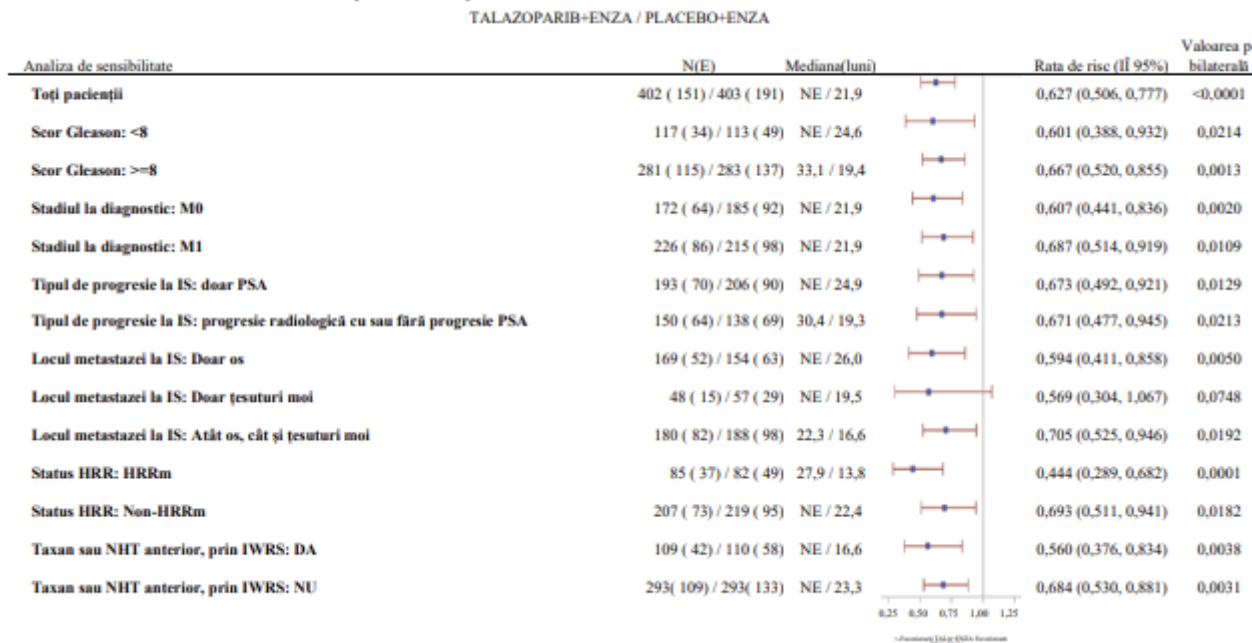
În subgrupul BRCam, SFPr mediană nu a fost atinsă (ÎI 95%: 16,8; Neatins) la pacienții care au primit Talzenna în asociere cu enzalutamidă și a fost de 11 luni (ÎI 95%: 5,9; 13,8) la pacienții care au primit placebo în asociere cu enzalutamidă (rata de risc=0,259; ÎI 95%: 0,120; 0,558).

Figura nr. 1. Curbele Kaplan-Meier pentru SFPr conform BICR – TALAPRO-2 (mCRPC)



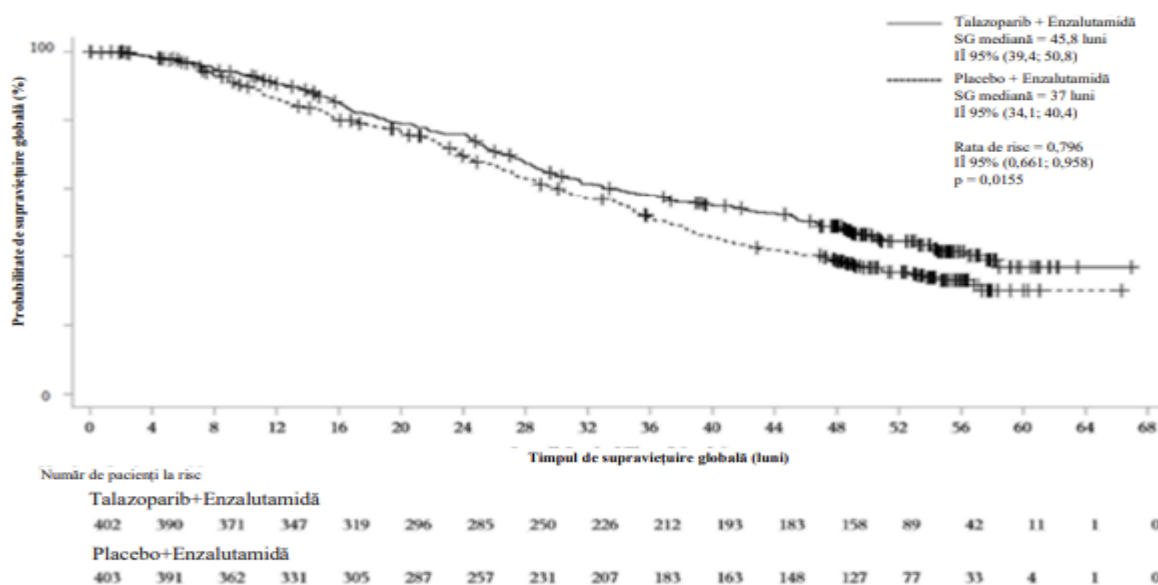
Abrevieri: BICR = evaluarea independentă centrală în orb; ÎI = interval de încredere; mCRPC = cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; SFP = supraviețuirea fără progresia bolii; SFPr = supraviețuirea fără progresia bolii radiologic.

Figura nr. 2. Diagrama Forest al analizelor SFPr pentru subgrupele cheie specificate în prealabil – TALAPRO-2 (mCRPC)



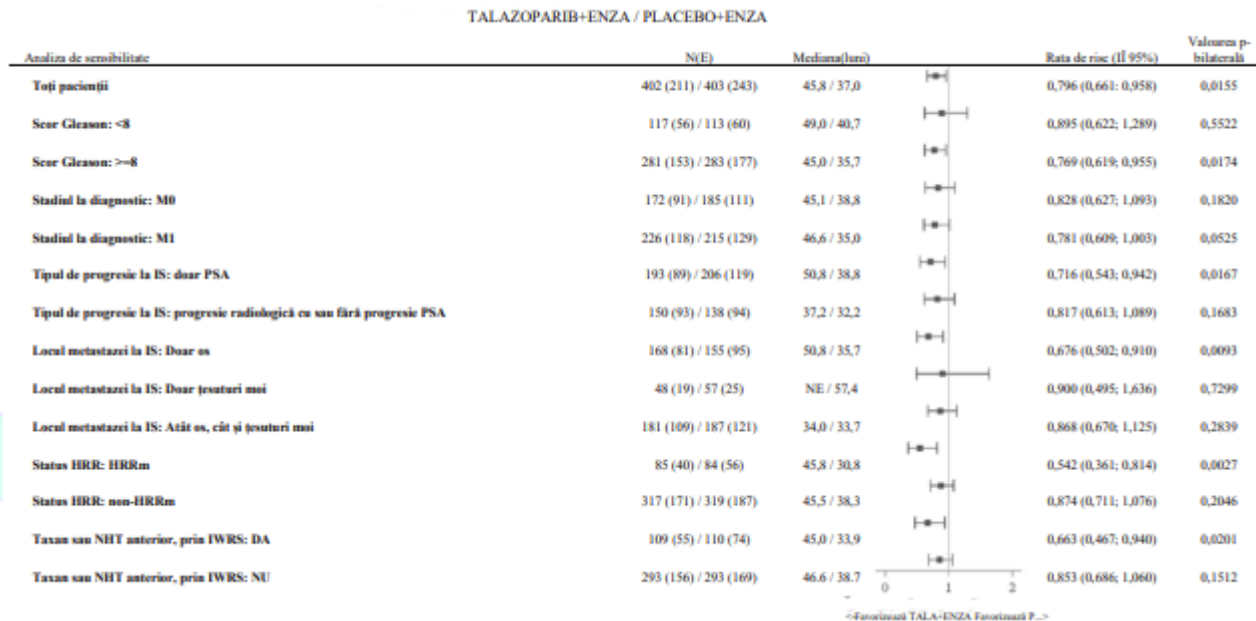
Abrevieri: ÎI = interval de încredere; ctDNA= ADN-ul tumoral circulant; E=număr de evenimente; ENZA = enzalutamidă; HRR = Repararea prin recombinare omoloaga; HRRm= gena mutanta de reparare prin recombinării omoloaga; IWRS = Sistemul de răspuns interactiv pe Web; mCRPC = cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; N = număr de pacienți; NE = neevaluabil /neatins; NHT = noua terapie hormonală; PBO = placebo; PSA = antigen prostatic specific; SFPr = supraviețuirea fără progresia bolii radiologice; IS = intrarea în studiu; TALA = talazoparib. Raportul de risc pentru toți pacienții s-a bazat pe un model Cox stratificat prin factorii de stratificare ai randomizării. Pentru toate subgrupurile, raportul de risc s-a bazat pe un model Cox nestratificat tratamentul fiind singura covariabilă. Un raport de risc < 1 favorizează talazoparib. Statusul HRR este evaluat pe baza rezultatelor prospective din țesutul tumoral și al ADN-ul tumoral circulant din sânge.

Figura nr. 3. Curbele Kaplan-Meier ale SG – TALAPRO-2 (mCRPC)



Abrevieri: ÎI=interval de încredere; mCRPC=cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; SG=supraviețuirea globală.

Figura nr. 4 . Diagrama Forest a analizelor SG pentru subgrupele cheie—TALAPRO-2 (mCRPC)



Abrevieri: ÎI=interval de încredere; E=număr de evenimente; ENZA=enzalutamidă; HRR=repararea prin recombinare omoloagă; HRRm=gena mutantă de reparare prin recombinare omoloagă; IWRS=Sistemul de răspuns interactiv pe Web; mCRPC=cancer de prostată metastatic rezistent la castrare; N=număr de pacienți; NHT=noua terapie hormonală; SG=supraviețuirea globală; PSA=antigen prostatic specific; IS=intrarea în studiu; TALA=talazoparib Rata de risc pentru toți pacienții s-a bazat pe un model Cox stratificat prin factorii de stratificare ai randomizării. Pentru toate subgrupurile, rata de risc s-a bazat pe un model Cox nestratificat, tratamentul fiind singura covariabilă. Procentele au fost calculate pe baza valorii N, reprezentând numărul de pacienți din setul complet de analiză pentru fiecare grup de tratament.

Profilul general de siguranță al Talzena se bazează pe datele cumulate de la 1088 de pacienți, inclusiv 690 pacienți cărora li s-a administrat talazoparib în monoterapie 1 mg zilnic în studii clinice pentru tumori solide și 398 pacienți cu mCRPC cărora li s-a administrat talazoparib 0,5 mg în asociere cu enzalutamidă 160 mg în studiul TALAPRO-2.

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) evenimente adverse la pacienții cărora li s-a administrat talazoparib în aceste studii clinice au fost anemia (55,6%), fatigabilitatea (52,5%), greața (35,8%), neutropenia (30,3%), trombocitopenia (25,2%) și scăderea apetitului alimentar (21,1%).

Cele mai frecvente ($\geq 10\%$) evenimente adverse de Grad ≥ 3 la talazoparib au fost anemia (39,2%), neutropenia (16,5%) și trombocitopenia (11,1%). Modificări ale dozei (reduceri ale dozei sau întreruperi ale dozei) din cauza oricărui eveniment advers au avut loc la 58,7% dintre pacienții la care s-a administrat Talzena 1 mg în monoterapie.

Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la modificări ale dozei au fost anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) și trombocitopenia (9,9%). Întreruperea permanentă datorată unui eveniment advers a avut loc la 2,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat Talzena; cea mai frecventă a fost anemia (0,6%).

Durata medie de expunere a fost de 5,6 luni (interval 10,0 – 70,2).

Întreruperea dozei de Talzenna din cauza evenimentelor adverse a avut loc la 62,1% dintre pacienții cu mCRPC cărora li s-a administrat talazoparib în asociere cu enzalutamidă; cea mai frecventă a fost anemia (44%).

Reduceri ale dozei de Talzenna din cauza evenimentelor adverse a avut loc la 52,8% dintre pacienți; cea mai frecventă a fost anemia (43,2%).

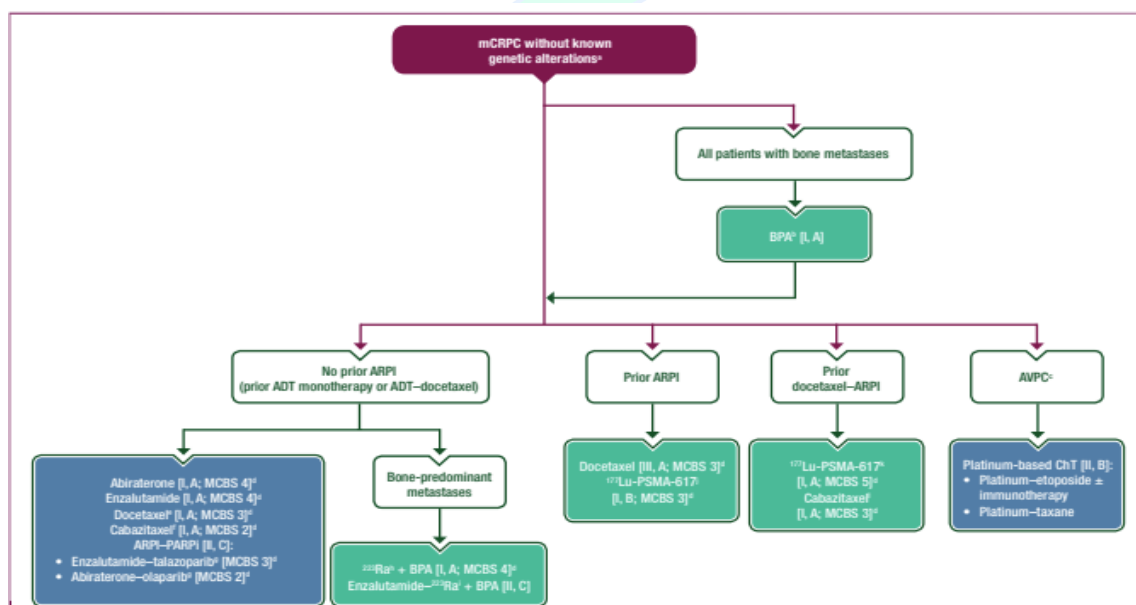
Întreruperea permanentă a Talzenna datorată unei evenimente adverse a avut loc la 18,8% dintre pacienți; cea mai frecventă a fost anemia (8,3%). Durata medie de expunere la talazoparib a fost de 86 săptămâni (interval 0,29 – 186,14).

La pacienții cu mCRPC tratați cu talazoparib în asociere cu enzalutamida, anemia a dus la întreruperea dozei de talazoparib la 44,0% dintre pacienții, scăderea numărului de neutrofile la 13,6% și scăderea numărului de trombocite la 7,8%. Per total, 42,5% dintre pacienți au avut nevoie de transfuzii de sânge. Cea mai frecventă transfuzie de sânge a fost cea de masă eritocitară 39,2%. Oprirea datorată anemiei, neutropeniei și trombocitopeniei au avut loc la 8,3%, 3,3% și respectiv 0,5% dintre pacienți.

3. RECOMANDĂRILE GHIDULUI DE TRATAMENT AL SOCIETĂȚII EUROPENE DE ONCOLOGIE MEDICALĂ

În figurile următoare este redat managementul tratamentului pentru cancer de prostată metastatic rezistent la castrare recomandat de către ghidul ESMO 2026, care este accesibil la următorul link: <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2826%2900042-6>.

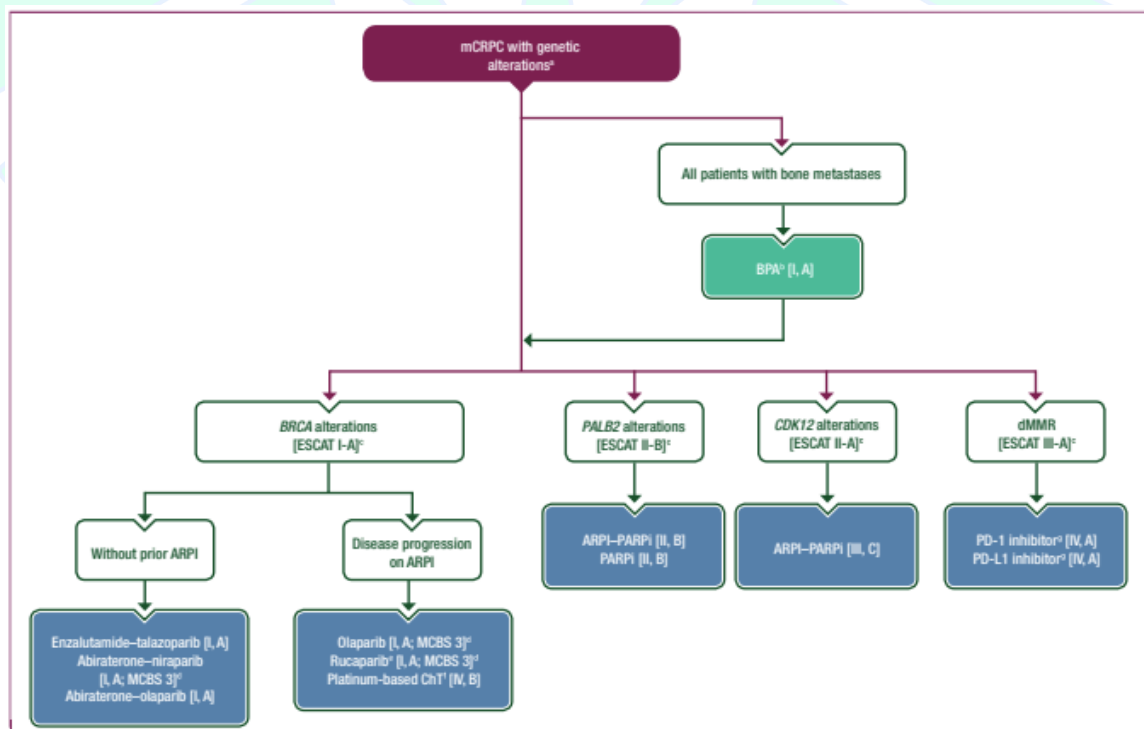
Figura nr. 5 Terapii recomandate pentru cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare fără mutații genetice cunoscute



Management of mCRPC without known genetic alterations. Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; turquoise: non-systemic anticancer therapies or combination of treatment modalities; white: other aspects of management and non-treatment aspects. 177Lu-PSMA-617, lutetium-177 PSMA-617; 223Ra, radium-223;

ADT, androgen deprivation therapy; ARPI, androgen receptor pathway inhibitor; AVPC, aggressive variant prostate cancer; BPA, bone-protecting agent; ChT, chemotherapy; CT, computed tomography; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; NEPC, neuroendocrine prostate carcinoma; PARPi, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; PET, positron emission tomography; PSA, prostate-specific antigen; PSMA, prostate-specific membrane antigen. a In selected patients with oligometastatic mCRPC, metastasis-directed therapy in combination with first-line ARPI can be recommended to delay biochemical and clinical progression [II, B]. b BPAs are administered concomitantly with anticancer treatments. c A biopsy to check for histological transformation to NEPC can be recommended for patients who experience rapid progression, especially in the setting of low- or nonrising serum PSA or PSMA-negative progression on PET—CT [III, B]. d ESMO-MCBS v2.0100 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMOMCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>). e If no prior treatment with docetaxel and fit to receive docetaxel. f If prior treatment with docetaxel and fit to receive cabazitaxel. g EMA approved, not FDA approved in this setting. h If prior treatment with docetaxel or unfit to receive it, and with no known visceral metastases. i Not EMA or FDA approved. j In patients with PSMA-positive lesions who are not immediate candidates for docetaxel; FDA approved, not EMA approved. k In patients with one or more PSMA-positive lesion(s) on PSMA—PET and no PSMA-negative lesions; can also be generally recommended in case of intense PSMA uptake and no mismatch with other imaging [II, B]. l Can also be generally recommended in case of PSMA mismatch with other imaging and/or low PSMA expression [II, B].

Figura nr. 6 Terapii recomandate pentru cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare cu mutațiilor genetice identificate



Management of mCRPC with genetic alterations. Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; turquoise: non-systemic anticancer therapies or combination of treatment modalities; white: other aspects of management and non-treatment aspects. ARPI, androgen receptor pathway inhibitor; BPA, bone-protecting agent; ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficiency; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; PARPi, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1. a In selected patients with oligometastatic mCRPC, metastasis-directed therapy in combination with first-line ARPI can be recommended to delay biochemical and clinical progression [II, B]. Patients with AR gene alterations can receive the same treatment as patients without these alterations [III, B]. Patients with loss of suppressor genes (e.g. TP53, PTEN, RB1) can receive the same treatment as patients without these alterations [III, B]; as these patients typically have aggressive disease, close monitoring can be recommended so that opportunities for further treatment are not missed [III, B]. b BPAs are administered concomitantly with anticancer treatments. c ESCAT scores apply to alterations from genomic-driven analyses only. These scores have been defined by the authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.⁹⁹ d ESMO-MCBS v2.0100 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMOMCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>). e FDA approved, not EMA approved. f Can be considered if a PARPi is not available; a PARPi should be prioritised [III, A]. g Treatment should begin as soon as possible during the course of disease.

4. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a publicat raportul de evaluare al tehnologiei Talzena pentru indicația menționată la punctul 1.9. **Beneficiul terapeutic** a fost considerat **important** de către experții francezi, pe baza rezultatelor obținute în studiul clinic TALAPRO-2, care au evidențiat că asocierea dintre enzalutamidă și talazoparib versus enzalutamidă este superioară dpdv al eficacității în privința supraviețuirii fără progresie radiologică (criteriul principal de evaluare), însă fără demonstrarea superiorității în ceea ce privește supraviețuirea globală. Rezultatele obținute pentru subpopulația de pacienți cu mutații tumorale ale genelor HRR, au demonstrat că asocierea dintre enzalutamidă și talazoparib este superioară enzalutamidei doar în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie radiologică.

În ceea ce privește impactul terapiilor administrate asupra calității vieții, rezultatele obținute în studiu au evidențiat că durerea raportată de pacienți prin utilizarea scorului BPI-SF a fost mai mare în grupul placebo + enzalutamidă, însă nu s-a demonstrat că talazoparibul ar avea un impact semnificativ asupra reducerii durerii.

Profilul de tolerabilitate al talazoparibului în acest studiu a fost marcat de o toxicitate crescută în comparație cu grupul placebo + enzalutamidă:

- evenimente adverse de gradul ≥ 3 au fost raportate la 75,2% dintre pacienții din grupul talazoparib + enzalutamidă și la 45,1% dintre pacienții din grupul placebo + enzalutamidă
- 9,8% dintre pacienții din grupul talazoparib, respectiv 2,0% dintre pacienții din grupul placebo + enzalutamidă au prezentat un eveniment advers care a determinat întreruperea permanentă a tratamentului administrat.

Comisia pentru Transparență a precizat în raportul publicat că Talzena este un tratament cu intenție curativă, dar și simptomatic. La pacienții cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, terapiile de asociere niraparib + abirateronă (Akeega) și olaparib + abirateronă (Lynparza) în asociere cu prednison sau prednisolon reprezintă opțiuni de tratament pentru pacienții eligibili, fiind totodată și comparatori. În absența datelor comparative între aceste medicamente, rolul terapiei de asociere TALZENNA (talazoparib) + enzalutamidă nu poate fi determinat, în special la subpopulația de pacienți cu o mutație BRCA1/2.

Alte medicamentele comparator validate de către experții francezi au fost: abiraterona în asociere cu prednison sau prednisolon (Zytiga) și enzalutamida (Xtandi).

Beneficiului terapeutic suplimentar față de enzalutamidă a fost considerat minor pentru tehnologia Talzena, în contextul demonstrării superiorității față de enzalutamidă în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, în contextul lipsei unei superiorități demonstrate în ceea ce privește supraviețuirea generală, a toxicității crescute, în special a evenimentelor adverse de gradul > 3 , a riscului de sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută identificat ca un risc potențial semnificativ în planul de gestionare a riscurilor și în contextul

tratamentului într-un stadiu avansat al bolii, precum și al absenței oricărei concluzii formale privind calitatea vieții (criteriu de evaluare exploratoriu).

Nivelul de rambursare propus pentru tehnologia Talzenna a fost de 100%.

4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii raportului SETS, pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Marea Britanie, NICE, a fost publicat la data de 11 februarie 2026 raportul de evaluare al tehnologiei Talzenna, având nr. ta1130. Indicația autorizată în Regatul Unit pentru Talzenna este aceeași cu cea pe care a autorizat-o Comisia Europeană. Recomandarea Comitetului NICE de utilizare în regim rambursat a acestei terapii este restrictivă: asocierea talazoparib + enzalutamidă poate fi utilizată ca opțiune pentru cancerul de prostată metastatic hormonal recidivat netratat la adulți, numai atunci când:

- chimioterapia nu este indicată clinic și
- asocierea abirateronă + prednisolon nu este tolerată sau
- există afecțiuni clinice care împiedică utilizarea abirateronă+ prednisolon și
- companiile furnizează talazoparib + enzalutamidă conform acordurilor lor comerciale.

Restricția a fost impusă de către companie, care a solicitat comitetului NICE evaluarea medicamentului Talzenna doar pentru pacienții care nu pot primi abirateronă + prednisolon.

Dovezile studiilor clinice prezentate de companie susțin creșterea supraviețuirii pacienților tratați cu Talzenna, comparativ cu monoterapia cu enzalutamidă.

Estimările cost-eficacitate pentru Talzenna se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

Opțiunile de tratament utilizate în practica medicală din Regatul Unit pentru cancerul de prostată metastatic hormonal recidivat netratat sunt reprezentate de: abirateronă + prednisolon, enzalutamidă monoterapie sau olaparib + abirateronă + prednisolon. Acestea reprezintă totodată și comparatorii pentru Talzenna cu întreaga indicație. În contextul clinic restrictiv impus de companie, medicamentul comparator pentru Talzenna este enzalutamida monoterapie.

Referitor la terapiile cu abirateronă sau enzalutamidă, experții clinicieni au explicat că decizia de a utiliza abirateronă sau enzalutamidă este determinată de o asociere de factori clinici și factori legați de pacient. **Abiraterona asociază un risc cardiovascular crescut și prin urmare, se impune monitorizarea tensiunii arteriale la fiecare câteva săptămâni, în primele 3 până la 4 luni de la începerea tratamentului, inclusiv monitorizarea funcției hepatice.** Întrucât se recomandă asocierea de prednison sau prednisolon pe termen lung există îngrijorări cu privire la impactul asupra sistemului osos. Prin urmare, experții clinicieni consultați de NICE au evidențiat că există 2 populații de pacienți: pacienți care prezintă contraindicații absolute la abirateronă și pacienți care prezintă

contraindicații relative la abirateronă. Contraindicațiile absolute includ cazurile în care prednisolonul este contraindicat, există insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) sau există hipersensibilitate la abirateronă sau la excipienții săi, aceste aspecte delimitând o populație mică de pacienți. Contraindicațiile relative includ bolile cardiovasculare și diabetul.

Însă decizia de a prescrie abirateronă sau enzalutamidă este nuanțată, existând posibilitatea ca un număr mai mare de pacienți cu boli cardiovasculare, osteopenie, osteoporoză, antecedente de fracturi și disfuncție hepatică să necesite una dintre cele 2 terapii, caz în care inițierea terapiei cu abirateronă va necesita prudență în administrare, raportat la terapia cu enzalutamidă.

Comparativ cu abiraterona, monoterapia cu enzalutamidă poate fi preferată pentru a evita corticosteroizii în diabetul zaharat slab controlat. Însă terapia cu enzalutamidă se asociază cu fatigabilitatea și prezintă de asemenea interacțiuni medicamentoase cu antihipertensivele și statinele.

Experții clinicieni au evidențiat că există pacienți care nu tolerează abiraterona sau enzalutamida și care pot trece la enzalutamidă sau, respectiv, la abirateronă în primele 3 luni, dacă nu a fost înregistrată progresia bolii neoplazice în timpul tratamentului inițial.

4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Pe site-ul autorității de reglementare din Scoția este publicat, la data întocmirii raportului SETS, raportul de evaluare al tehnologiei Talzena pentru indicația terapeutică: „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 sunt diferențe între indicația aprobată pentru Talzena de către autoritatea de reglementare din Scoția și Comisia Europeană. **Avizul de rambursare** emis de către experții **SMC nu este restrictiv** față de RCP aprobat de către Comisia Europeană pentru Talzena. Raportul de evaluare scoțian are nr. SMC2753, este datat 7 februarie 2025 și a fost publicat pe site-ul SMC la data de 10 martie 2025. Medicamentul comparator pentru Talzena a fost considerat Lynparza, cu indicația în asociere cu abiraterona. Atât talazoparibul, cât și olaparibul sunt inhibitori ai PARP, iar enzalutamida și abiraterona sunt inhibitori ai căii androgenice fiind agenți hormonal, deși enzalutamida are un mecanism de acțiune diferit față de abirateronă.

În raport nu este precizat nr. de pacienți eligibili pentru terapia cu Talzena, acesta fiind considerat un aspect confidențial de către compania care a depus cererea de evaluare.

4.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

G-BA a publicat pe website-ul propriu raportul de evaluare al tehnologiei Talzena cu indicația terapeutică amintită la punctul 1.9. Raportul este datat 15 august 2024. Conform acestui raport există 2 populații de pacienți incluse în indicația terapeutică:

a) adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) pentru care chimioterapia nu este indicată clinic și care nu au primit anterior terapie pentru mCRPC;

b) adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC) pentru care chimioterapia nu este indicată clinic și care au primit deja terapie anterioară pentru mCRPC.

Terapiile comparator pentru cele 2 populații de pacienți au fost:

- acetat de abirateronă în asociere cu prednison sau prednisolon;
- enzalutamidă;
- olaparib în monoterapie (numai pentru pacienții cu mutații BRCA1/2 (germinale și/sau somatice) a căror boală progresează după un tratament anterior care implică un nou agent hormonal);
- olaparib în asociere cu acetat de abirateronă și prednison sau prednisolon (numai pentru pacienții cu mutații BRCA și pentru pacienții fără mutații BRCA cu boală simptomatică).

Concluziile experților germani au fost:

- există un indiciu de beneficiu terapeutic mai mic pentru pacienții adulți fără status al mutației genei HRR, din prima populație de pacienți;
- nu s-a demonstrat niciun beneficiu suplimentar pentru pacienții adulți cu status al mutației genei HRR, din prima populație de pacienți;
- nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar privind amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al talazoparibului în asociere cu enzalutamidă comparativ cu terapia de comparație adecvată.

6. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI TALAZOPARIBUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Talazoparibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 15 state membre UE. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Franța, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Malta, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia. Nivelul de compensare a tehnologiei Talzenna în toate țările enumerate a fost de 100%.

7. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator medicamentul cu DCI Olaparibum (Lynparza) în asociere cu abirateronă și prednison pentru tehnologia Talzenna.

Comparatorul propus este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și listat la pozițiile 102 și 153 din cadrul P3: Programul național de oncologie. La poziția 153, medicamentul are alocat simbolul aferent contractului cost-volum. La ambele poziții, medicamentul are alocat simbolul aferent medicamentelor pentru care există protocol de prescriere.

Pentru indicația rambursată reprezentată de: „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”, medicamentul cu DCI Olaparibum este inclus în Listă în regim necondiționat.

Pentru indicațiile care vizează cancerul de prostată, protocolul aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat în cele ce urmează:

” 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 bolilor 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 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. 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 1.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 1.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.

Având în vedere indicația rambursată pentru Lynparza și indicația supusă prezentei evaluări, considerăm că medicamentul comparator propus de către companie este adecvat, fiind în acord cu prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Conform Ordinului M.S. 861/2014 actualizat:

„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 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 RCP Lynparza:

„Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente 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 pentru tratamentul pacienților cu CPRCm, doza de abirateronă este de 1000 mg pe cale orală, o dată pe zi. Abiraterona trebuie administrată împreună cu prednison sau prednisolon 5 mg pe cale orală de două ori pe zi.”.

„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”.

Conform CANAMED medicamentul LYNPARZA 150mg este condiționat în cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10.886,28 lei.

Costul anual al terapiei cu Lynparza este 283.820,87 lei (365 x 4cp x 10886,28/56).

Conform CANAMED, ABIRATERONA PHARMAZAC 250mg este *medicamentul generic cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării*. Acesta este condiționat în cutie cu 1 flac. PEID x 120 compr., având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2293,09 lei. Prețul/unitate terapeutică este 19,11 lei.

Costul anual al terapiei cu ABIRATERONA PHARMAZAC 250mg este 27.899,26 lei (365x4cp. x 2293,09/120 lei).

Conform CANAMED, medicamentul cu prețul cel mai mic aferent DCI Prednisonum de concentrație 5 mg este PREDNISON ARENA 5 mg. Acesta este condiționat în cutie x 100 blist. Al/PVC x 10 compr. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 136,90 lei. Prețul/unitate terapeutică este 0,137 lei.

Costul anual al terapiei cu PREDNISON ARENA 5 mg este 99,94 lei (365 x 2 x 136,90/1000 lei).

Costul anual al schemei de tratament Lynparza+ abirateronă + prednison este 311 820,07 lei.

Conform RCP Talzenna: *„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”.*

Conform CANAMED medicamentul Talzenna 0,25mg este condiționat în cutie cu flacon din PEID x 30 capsule având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 7.403,11 lei.



PRECIZARE SETS

Solicitantul a depus la dosarul de evaluare exprimarea disponibilității de a încheia un protocol cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) pentru cofinanțarea tratamentului cu **Talzenna 0.25 mg (30 caps.)**, **condiționat în cutie cu flacon din PEID x 30 capsule** prin oferirea unui discount, astfel încât prețul cu amănuntul maximal cu TVA (RON/ambalaj) să fie **5.937,98 RON (respectiv 20% discount)**.

În acest context și în acord cu prevederile notei 2, punctul 23, Cap. A, Partea I din Metodologia de evaluare, costul terapiei a fost calculat luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condițiilor menționate în documentul de exprimare a disponibilității.

Costul anual al terapiei cu Talzenna 0,25 mg capsule este 144.490,85 lei ($365 \times 2 \times 5.937,98/30$).

Conform CANAMED, există un singur medicamentul cu DCI Enzalutamidum: XTANDI 40 mg comprimate filmate. Acesta este condiționat în suport de carton care conține un blister de PVC- PCTFE/Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr.film. (4 compartimente x 28), având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 12033,12 lei.

Costul anual al terapiei cu 4 cp de Xtandi 40mg/zi este 156.860,31 lei ($365 \times 4 \times 12033,12/112$)

Costul anual al terapiei cu Talzenna și Xtandi este 301 351,16 lei.

Din compararea costurilor terapiei cu medicamentul Talzenna, față de comparatorul reprezentat de medicamentul Lynparza, se constată economii de -3,36%, respectiv un impact bugetar neutru, în condițiile încheierii unui protocol cu CNAS pentru cofinanțarea tratamentului.

8. PUNCTAJ

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții 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 și documentația aferentă	15
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) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	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 (ANMDMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15
TOTAL	70

9. CONCLUZII

Sub rezerva încheierii unui protocol cu CNAS pentru Talzena 0.25 mg capsule și în acord cu prevederile Ordinului M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Talazoparibum** **întreține criteriile de includere condiționată 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 pentru indicația: „**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**”.



10. RECOMANDĂRI

Sub rezerva încheierii unui protocol cu CNAS pentru Talzena 0.25 mg capsule, recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Talazoparibum și indicația „*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*”.

Raport finalizat în 03.07.2026

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. RCP Talzena https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260521169879/anx_169879_ro.pdf
5. RCP Lynparza https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251215168522/anx_168522_ro.pdf
6. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
7. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20610_TALZENNA_PIC_INS_AvisDef_CT20610.pdf
8. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1130>
9. SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/9019/talazoparib-talzena-abb-final-feb-2025-for-website.pdf>
10. G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6768/2024-08-15_AM-RL-XII_Talazoparib_D-1026_BAnz.pdf

Șef Serviciu SETS
Octavian MATEI