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: OLAPARIBUM

INDICAȚIE: 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

Data depunerii dosarului	**24.05.2021**
Numărul dosarului	**9902**

PUNCTAJ: 95

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: Olaparibum

1.2. DC: Lynparza

1.3 Cod ATC: L01XX46

1.4 Data eliberării APP: 16 decembrie 2014

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentraţie	**100 mg; 150 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film.**

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 actualizat:

Concentrație	100 mg	150 mg
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**9279,04 lei**	**11.136,31 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**165,70 lei**	**198,86 lei**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Lynparza 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.

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza în cancerul de prostată rezistent la castrare, în stadiu metastatic (CPRCm) cu mutație *BRCA1/2*, pacienții trebuie să aibă confirmarea unei mutații patogene sau potențial patogene a genelor *BRCA1/2* (utilizând fie ADN tumoral sau o probă de sânge). Statusul mutației *BRCA1/2* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare.

Consilierea genetică a pacienților cu mutații *BRCA1/2* trebuie făcută în acord cu reglementările locale.

Doze

Lynparza este disponibil sub formă de comprimate de 100 mg și 150 mg.

Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab 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.

Durata tratamentului

Cancer de prostată rezistent la castrare, în stadiu metastatic, cu mutație BRCA1/2: se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă. Castrarea medicală cu analog al hormonului eliberator al hormonului luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului la pacienții fără castrare chirurgicală.

Diferențe importante între dozele de Lynparza comprimate și capsule

Lynparza comprimate (100 mg și 150 mg) nu trebuie înlocuite cu Lynparza capsule (50 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

Omiterea unei doze

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală. Comprimatele de Lynparza trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate. Comprimatele de Lynparza pot fi luate indiferent de orarul meselor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

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

Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei. Lynparza nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ≤30 ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți. Lynparza poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică

Lynparza poate fi administrat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B Child-Pugh) fără ajustarea dozelor. Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și farmacocinetica nuau fost studiate la acești pacienți.

Pacienți aparținând altei rase decât celei albe

Datele disponibile de la pacienți aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

Copii și adolescenți

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

Conform HG 720 din 9 iulie 2008, în secțiunea **P3: Programul naţional de oncologie** sunt incluse următoarele DCI-uri cu indicaţie în cancerul de prostată:

Nr. Crt.	DCI	COD ATC
26	Docetaxelum	L01CD02
125	Cabazitaxelum**[1Ω]	L01CD04
1	Cyproteronum	G03HA01
106	Enzalutamidum**[1Ω]	L02BB04
91	Abirateronum (concentraţia 250 mg)**[1Ω]	L02BX03
151	Abirateronum (concentraţia 500 mg)**[1]	L02BX03
55	Leuprorelinum**	L02AE02
56	Goserelinum**	L02AE03
138	Goserelinum**# (concentraţia 3,6 mg)	L02AE03
154	Apalutamidum**[1Ω]	L02BB05

Indicaţiile terapeutice ale DCI-urilor compensate, prezentate în tabelul de mai sus sunt următoarele:

DOCETAXEL ACCORD 20 mg/ml este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de prostată metastazat, rezistent la castrare.

Docetaxel Accord în asociere cu terapia de deprivare androgenică (TDA), împreună cu sau fără prednison sau prednisolon, este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată metastazat, hormono-sensibil.

JEVTANA 60 mg concentrat şi solvent pentru soluţie perfuzabilă (Cabazitaxelum) este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior după o schemă de tratament conţinând docetaxel.

ANDROCUR 50 mg comprimate (Cyproteronum) - Indicaţii pentru bărbaţi:

• scăderea libidoului, în cazul deviaţiilor sexuale.

• tratament antiandrogenic în carcinomul inoperabil de prostată.

Pentru scăderea libidoului în cazul deviațiilor sexuale la bărbați, acetatul de ciproteronă 50 mg poate fi utilizat atunci când alte intervenții sunt considerate inadecvate.

XTANDI 40 mg cps moi, compr.film. (Enzalutamidum) este indicat pentru:

• tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mCPSH) în asociere cu terapia de deprivare androgenică – ***indicaţie nerambursată***

• tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut - ***indicaţie nerambursată***

• tratamentul bărbaților adulți cu CPRC în stadiu metastatic cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic

• tratamentul bărbaților adulți cu CPRC în stadiu metastatic a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea terapiei cu docetaxel

ZYTIGA (Abirateronum) 250 mg compr.; 500 mg compr.film. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

• tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation theapy)

• tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer), la bărbaţii adulţi asimptomatici sau uşor simptomatici, după eşecul terapiei de deprivare androgenică şi la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic

• tratamentul mCRPC la bărbaţii adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.

ELIGARD 22,5 mg; 45 mg pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă (Leuprorelinum) este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent, în stadiu avansat și pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat, în asociere cu radioterapia.

LEPTOPROL 5 mg implant (Leuprorelinum) este indicat în:

• Tratamentul paliativ al pacienților cu carcinom de prostată hormono-dependent, în stadiu avansat

• Tratamentul carcinomului de prostată avansat local, hormono-dependent; concomitent și după radioterapie.

• Tratamentul carcinomului de prostată localizat, hormono-dependent la pacienții cu profil de risc moderat și ridicat în asociere cu radioterapia.

ZOLADEX 3,6 mg și 10,8 mg implant (Goserelinum)

(i) Tratamentul carcinomului de prostată în următoarele situaţii:

• Carcinom de prostată metastazat

• Carcinom de prostată local avansat, ca o alternativă la castrarea chirurgicală

• Ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau carcinom de prostată local avansat

• Ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau carcinom de prostată local avansat

• Ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

ERLEADA 60 mg compr.film. (Apalutamidum) 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.

Luând în considerare indicațiile terapeutice ale DCI-urilor rambursate prezentate anterior și definiţia comparatorului, conform OMS 1353 din 30 iulie 2020, Anexa 1, Art.1, pct.3, lit.c (ce completează şi modifică OMS 861/2014):

"c) ***comparator*** *- un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată,* ***care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional 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 preţurilor 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 condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată",*

putem afirma că DCI Olaparibum este singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în *Listă*, pentru indicaţia de la punctul 1.9.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS - Franța

În avizul publicat la data de 5 mai 2021, Comisia de Transparență acordă un ***beneficiu important*** tratamentului cu DCI Olaparibum pentru indicația de la punctul 1.9.

Luând în considerare următoarele:

- demonstrarea superiorității olaparibului (LYNPARZA) față de enzalutamidă sau acetatul de abiraterona în cohorta A, care a inclus pacienți cu trei mutații (BRCA 1, BRCA 2 și ATM), în studiul de fază III deschis PROFOUND, rezultând cu un câștig de +3,84 luni în supraviețuirea mediană fără progresie radiologică (7,39 luni față de 3,55 luni) și +4,40 luni în supraviețuirea globală (19,09 luni față de 14,69 luni),

iar, pe de altă parte,

- absența datelor comparative față de chimioterapia cu docetaxel pentru pacienții eligibili pentru acest tratament,
- toxicitatea crescută a olaparibului comparativ cu grupul de comparație, în special în ceea ce privește frecvența evenimentelor adverse de grad ≥ 3 raportate la 52% dintre pacienții din grupul cu olaparib și la 40% din grupul de comparație,
- lipsa unui impact demonstrat asupra calității vieții,

Comitetul consideră că LYNPARZA (olaparib) oferă o **îmbunătățire minoră** a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu terapia hormonală cu acetat de abiraterona sau enzalutamidă în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, cu mutație a genelor BRCA1/2 (de linie germinală și/sau somatică) și care au progresat după tratamentul anterior, inclusiv cu terapia hormonală de ultimă generație.

Locul ocupat de Lynparza în strategia terapeutică:

LYNPARZA (olaparib) este un tratament de linia a 3-a pentru cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare cu mutație a genei BRCA1/2 (linia germinativă și/sau somatică) și care a progresat după tratamentul hormonal cu enzalutamidă sau acetat de abiraterona. Din cauza lipsei datelor disponibile, nu se cunoaște locul acestuia față de docetaxel sau cabazitaxel.

NICE

La data prezentei evaluări, pe site-ul autorității de reglementare NICE, nu există un raport de evaluare publicat pentru Lynparza pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, cu utație a genelor BRCA1/2 (de linie germinală și/sau somatică) și care au progresat după tratamentul anterior, inclusiv cu terapia hormonală de ultimă generație.

SMC

Avizul SMC publicat la data de 10 septembrie 2021, sumarizează următoarele: ***Olaparib (Lynparza®) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru indicația de la punctul 1.9.***

Într-un studiu de fază III realizat la pacienți bărbați cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, la care boala a progresat în timp ce au primit un nou agent hormonal și au prezentat o mutație BRCA1, BRCA2 sau ATM, olaparib a fost superior tratamentului cu un nou agent hormonal evaluat prin supraviețuirea fără progresia bolii.

Acest aviz se aplică numai în contextul unui acord aprobat al NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) care prezintă rezultatele de cost-eficiență care au sta la baza acestei decizii, sau un PAS/preț de listă echivalente. Avizul ține cont de opiniile organizației Implicarea pacientului și a clinicianului (PACE).

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare *IQWIG* publicat la data de 11 martie 2021 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabel nr.1. Olaparib - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicația terapeutică	***Terapia comparativă***	***Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar***
Tratamentul pacienților adulți cu mCRPC și mutații BRCA 1/2 (germinale și/sau somatice) a căror boală a progresat după un tratament anterior care a inclus un agent hormonal nou.	*Terapia specifică pacientului, respectiv alegerea tratamentului cu: abiraterona, enzalutamidă, cabazitaxel și docetaxel; ținând cont de terapiile anterioare și de RCP-ul medicamentului respectiv.*	• *În cazul pacienților pentru care abiraterona sau enzalutamida reprezintă cel mai indicat tratament: indiciul unui* ***beneficiu suplimentar minor.*** • *În cazul pacienților pentru care docetaxel sau cabazitaxel reprezintă cel mai indicat tratament:* ***beneficiu suplimentar nedemonstrat.***

La data de 17 septembrie 2021, *G-BA* a publicat următoarea decizie:

În cazul tratamentului pacienților adulți cu mCRPC și mutații BRCA 1/2 (germinale și/sau somatice) a căror boală a progresat după un tratament anterior cu abiraterona și/sau enzalutamidă, luând în considerare terapia de comparație adecvată reprezentată de terapia specifică pacientului, respectiv alegerea terapiei cu abiraterona, enzalutamidă, cabazitaxel sau docetaxel și ținand cont de terapiile anterioare si de RCP-ul medicamentelor respective, concluzionăm pentru olaparib un ***beneficiu suplimentar considerabil*** față de terapia specifică pacientului.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Olaparibum este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **8** state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Franța, Germania, Luxemburg, Olanda, Danemarca, Suedia și Italia.

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

Studiul clinic PROfound de evaluare a eficacității și siguranței Lynparza (Olaparibum)

Siguranța și eficacitatea olaparib au fost studiate la pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic (CPRCm) într-un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, care a evaluat eficacitatea Lynparza față de un grup comparator cu un AHN ([agent hormonal nou] enzalutamidă sau acetat de abiraterona) la alegerea investigatorului.

Pacienții prezentaseră progresie în timpul tratamentului anterior cu un AHN pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic și/sau CPRC în stadiu metastatic. Pentru a fi incluși în Cohorta A, trebuia ca pacienții să prezinte o mutație patogenă sau potential patogenă a genei *BRCA1* sau *BRCA2*. Pacienții cu mutații *ATM* au fost, de asemenea, randomizați în Cohorta A, dar nu a putut fi demonstrat un raport favorabil beneficiu-risc la această subpopulație de pacienți. Pacienții cu mutații ale altor gene au fost randomizați în Cohorta B.

În acest studiu, 387 de pacienți au fost randomizați în raport 2:1 la olaparib (300 mg [2 x 150 mg comprimate] de două ori pe zi) sau tratamentul comparator. În Cohorta A au fost incluși 245 de pacienți (162 cu olaparib și 83 cu tratamentul comparator) și în Cohorta B au fost incluși 142 de pacienți (94 cu olaparib și 48 cu tratamentul comparator). Pacienții au fost stratificați în funcție de tratamentul anterior cu taxani și dovada bolii măsurabile. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii. Pacienților randomizați la tratamentul comparator li s-a oferit opțiunea de a trece la olaparib după confirmarea de BICR a progresiei radiologice a bolii. Pacienții cu *BRCA1*m, *BRCA2*m identificate la nivelul tumorilor au fost incluși pe baza unui test prospectiv efectuat de un laborator central, cu excepția a 3 pacienți incluși pe baza rezultatului unui test efectuat la nivel local. Din cei 160 de pacienți cu mutație *BRCA1* sau *BRCA2* din studiul PROfound, 114 pacienți au fost testați retrospectiv pentru a determina dacă mutația BRCA*1/2* identificată a avut origine germinală sau somatică. În cadrul acestor pacienți, 63 de mutații *BRCA1/2* au fost identificate ca fiind germinale în proba sanguină și, prin urmare, au fost considerate ca având origine germinală. Ceilalți 51 de pacienți nu au avut o mutație *BRCA1/2* tumorală identificată în linia germinală din proba sanguină și, astfel, mutațiile *BRCA1/2* sunt considerate cu origine somatică. Pentru restul de 46 de pacienți nu se cunoaște originea germinală sau somatică.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost în general bine echilibrate între grupurile cu olaparib și comparator la pacienții cu mutații *BRCA1/2*. Vârsta mediană a fost 68 de ani în grupul cu olaparib și 67 de ani în grupul comparator. În grupul cu olaparib, tratamentul anterior a fost cu taxani 71%, enzalutamidă 41%, acetat de abiraterona 37% și atât cu enzalutamidă, cât și cu acetat de abiraterona 20%. În grupul comparator, tratamentul anterior a fost cu taxan 60%, enzalutamidă 50%, acetat de abiraterona 36% și atât cu enzalutamidă, cât și cu acetat de abiraterona 14%. Cincizeci și opt la sută (58%) dintre pacienții din grupul cu olaparib și 55% din grupul comparator aveau boală măsurabilă la intrarea în studiu. Proporția pacienților cu metastaze la nivel osos, ganglioni limfatici,

respirator și hepatic a fost 89%, 62%, 23% și, respectiv, 12% în grupul cu olaparib și 86%, 71%, 16% și, respectiv, 17% în grupul comparator. Cei mai mulți pacienți din ambele grupuri de tratament au avut ECOG 0 sau 1 (93%). Scorul inițial al simptomelor dureroase (BPI-SF cea mai severă durere) a fost 0-<2 (52%), 2-3 (10%) sau >3 (34%) în grupul cu olaparib și 0-<2 (45%), 2-3 (7%) sau >3 (45%) în grupul comparator. Valoarea mediană inițială a PSA a fost 57,48 µg/l în grupul cu olaparib și 103,95 µg/l în grupul cu comparator.

Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresia radiologică a bolii (SFPr) în Cohorta A, evaluată de BICR utilizând criteriile RECIST 1.1 (țesuturi moi) și PCWG3 (*Prostate Cancer Working Group*) (la nivel osos). Principalele obiective secundare au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat de BICR, SFPr în cohorta A+B evaluată de BICR, timpul până la progresia durerii (TTPP) și supraviețuirea globală (SG).

Concluziile de eficacitate

Mediana SFPr, evaluată de comitetul independent, BICR, în cadrul cohortei A (obiectivul principal) a fost de 7,39 luni în grupul cu olaparib față de 3,55 luni în grupul de comparație, adică un câștig absolut de +3,84 luni în favoarea olaparibului (HR=0,34; IC 95% [0,25; 0,47] p<0,0001).

Rezultatele celor 4 obiective secundare:

-rata de răspuns obiectiv a fost de 33,3% în grupul cu olaparib față de 2,3% în grupul de comparație (OR=20,86; 95% CI [4,18; 379,18]; p<0,0001);

-mediana SFPr în cadrul cohortei A+B a fost de 5,82 luni în grupul olaparib față de 3,52 luni în grupul de comparație, adică un câștig absolut de +2,30 luni în favoarea olaparib b (HR = 0,49; 95% CI; [0,38; 0,63);]; p<0,0001);

-timpul median dintre randomizare și progresia durerii nu a fost atins în grupul cu olaparib și a fost de 9,92 luni în grupul de comparație (HR=0,44; 95% CI [0,22; 0,91]; p=0,0192);

-supraviețuirea globală mediană a fost de 19,09 luni în grupul cu olaparib față de 14,69 luni (în grupul de comparație, adică o îmbunătățire absolută de +4,40 luni în favoarea olaparibului (HR=0,69; IC 95% [0,50; 0,97).

EMA a acordat autorizația de introducere pe piață pentru olaparib pentru un subgrup din cohorta A, adică 160 din cei 245 de pacienți incluși (65%) cu o mutație BRCA 1/2, cu excluderea subgrupului cu mutație ATM. Această abordare s-a bazat pe datele unei analize exploratorii efectuate în funcție de tipul mutației. Analiza din acest subgrup a concluzionat următoarele:

- o mediană a SFPr de 9,79 luni în grupul cu olaparib față de 2,96 luni în grupul comparator.

Testul de interacțiune efectuat ca parte a acestei analize efectuată pentru cohorta A a evidențiat o interacțiune semnificativă statistic între efectul olaparibului asupra SFPr și prezența mutațiilor BRCA1/2 comparativ cu mutațiile ATM (p<0,0001). Acest test a fost efectuat pe baza datelor SFPr cuprinse în baza de date la 20 martie 2020;

- un răspuns radiografic obiectiv de 44% în grupul cu olaparib și niciunul notat în grupul de comparație (analiza efectuată pe baza datelor furnizate de baza de date la data de 4 iunie 2019);

- o supraviețuire globală mediană de 20,11 luni în grupul cu olaparib și 14,44 luni în grupul de comparație (analiza efectuată pe baza datelor furnizate de baza de date la data de 20 martie 2020).

Calitatea vieții

Calitatea vieții pacienților a fost evaluată în studiul deschis PROFOUND în analize exploratorii folosind chestionarul FACT-P (Evaluare Funcțională a Terapiei Cancerului – Cancer de Prostată). Ca urmare, niciun rezultat nu poate fi reținut pentru acest criteriu.

Evenimente adverse (EA)

EA de grad ≥ 3 au fost raportate la 52% dintre pacienții din grupul cu olaparib și la 40% din grupul de comparație. Anemia a fost singurul eveniment advers de grad ≥ 3 observat la ≥ 5% dintre pacienți: incidență de 22,7% în grupul cu olaparib și 5,4% în grupul de comparație.

Datele de eficacitate ale studiului PROfound sunt prezentate în tabelul nr. 2 și figurile 1 și 2.

Tabel nr.2. Rezumatul datelor de eficacitate la pacienții cu CPRCm și mutații *BRCA1/2*m în studiul PROfound

Obiectivele studiului	Olaparib 300 mg de două ori pe zi (N=102)	AHN la alegerea investigatorului (N=58)
SFPr evaluată de BICR[a,b,c] data limită 4 iunie 2019		
Număr de evenimente/număr total de pacienți (%) **SFPr mediană (95% IÎ) [luni]** **RR (95% IÎ)d**	62/102 (61)[c] **9,8 (7,6-11,3)** 0,22 (0,15-0,32)	51/58 (88)[c] **3,0 (1,8-3,6)** 0,22 (0,15-0,32)
RRO confirmat de BICR[a]		
Numărul pacienților cu răspuns obiectiv/număr total de pacienți cu boală măsurabilă inițial (%) **Raportul șanselor (95% IÎ)**	25/57 (44) NC (NC-NC)	0/33 (0) NC (NC-NC)
SG[a] data limită 20 martie 2020[c]		
Număr de evenimente/număr total de pacienți (%) **SG mediană (95% IÎ) [luni]** **RR (95% IÎ)**	53/102 (52) **20,1 (17,4-26,8)** 0,63 (0,42-0,95)	41/58 (71) **14,4 (10,7-18,9)** 0,63 (0,42-0,95)

[a] Nu a fost controlat pentru multiplicitate

[b] SFPr maturitate 71%

[c] RR și IÎ au fost calculate utilizând un model Cox al riscului proporțional care include termenii tratament, factor și tratamentul în funcție de interacțiunea cu factorul.

BICR comitet independent de evaluare care nu cunoștea alocarea tratamentului; IÎ interval de încredere; RR rată de risc;
AHN agent hormonal nou; NC nu a fost calculată; RRO rata de răspuns obiectiv; SG supraviețuire globală; SFPr supraviețuire fără progresia radiologică a bolii.

Figura 1. Pacienți cu *BRCA1/2*m: Curba Kaplan-Meier privind SFPr (evaluată de BICR)

Figura 2. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale – cohorta A (20 martie 2020)

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Ghidurile ESMO 2020 de tratament al cancerului de prostată metastatic rezistent la castrare (mCRPC)

Ghidurile ESMO 2020 fac următoarele recomandări pentru tratamentul mCRPC:

- Abiraterona sau enzalutamida [scor ESMO-MCBS v1.1: 4] sunt recomandate pentru pacienții asimptomatici/ușor simptomatici cu mCRPC ChT naivi [I, A];
- Se recomandă tratamentul cu docetaxel [scor ESMO-MCBS v1.1: 4] pentru pacienții cu mCRPC [I, A];
- La pacienții cu mCRPC post-docetaxel, abiraterona [scor ESMO-MCBS v1.1: 4], enzalutamida [Scor ESMO-MCBS v1.1: 4] și cabazitaxel [ESMOMCBS scor v1.1: 3] sunt opțiuni recomandate [I, A];
- La pacienţii cu CRPC cu metastaze osoase cu risc pentru evenimente clinice semnificative osoase (SRE), se recomandă bifosfonatul sau denosumab [I, B].
- ^{223}Ra [ESMO-MCBS v1.1 scor: 5] este recomandat pentru bărbații cu mCRPC simptomatic cu predominanță osoasă fără metastaze viscerale [I, B];
- ^{223}Ra nu este recomandat în asociere cu abirateronă și prednisolon [I, E];
- Utilizarea unui al 2-lea inhibitor AR (abirateronă după enzalutamidă sau invers) nu este recomandată [II, D].

Medicina de precizie

Aproximativ 20% din cancerele metastatice de prostată prezintă defecte ale genelor implicate în deteriorarea și repararea ADN-ului (DDR), iar mutația BRCA2 este cea mai frecvent alterată. O proporţie substanţială ale acestor defecte sunt prezente şi în linia germinativă. Tumorile de prostată asociate mutațiilor BRCA2 ale liniei germinale au adesea GS 8, diagnostic de metastaze ganglionare și la distanță, însă aceste variante genetice nu pot fi excluse la pacienții fără aceste caracteristici clinicopatologice.

Mutațiile liniei germinale în cazul BRCA2 au fost asociate cu rezultate clinice reduse în cazul diferitelor stadii de boală, în timp ce prognosticul implicațiilor mutațiilor ereditare în cazul altor gene DDR sunt mai puțin stabilite. Important este faptul că la 30% dintre pacienții cu cancer de prostată metastatic la care s-a descoperit prezența unei mutații DDR în linia germinativă nu a existat un istoric familial de cancer. Datorită prevalenţei liniei germinale DDR în cancerul de prostată avansat (12%-16%), acestor pacienți ar trebui să li se ofere un screening al liniei germinale, indiferent de caracteristicile tumorii la diagnostic sau istoricul familial de cancer.

Unele mutații germinale și somatice ale genelor implicate în căile de recombinare omoloage, inclusiv BRCA2, sunt potențiali predictori ai răspunsului la ChT pe bază de platină și inhibitori de poli(adenozin difosfat-riboză) polimerază (PARP). Tumorile cu defecte de reparare germinale şi somatice sunt susceptibile de a răspunde la tratamentul cu pembrolizumab.

Studiul PROFOUND a testat olaparib față de un al doilea inhibitor AR la pacienții cu mCRPC cu modificări în oricare din cele 15 gene cu rol în DDR a căror boală progresase la terapia anterioară cu un nou agent hormonal. La cei 245 de pacienţi care au avut cel puțin o alterare a mutațiilor genetice BRCA1, BRCA2 sau ATM, olaparib a îmbunătățit SFPr [HR 0,34 (0,25-0,47)] și SG [HR 0,64 (0,43-0,97)]. În brațul de control, rata de răspuns și durata răspunsului la un al doilea inhibitor AR au fost reduse.

Recomandări:

- Testele moleculare pe bază de țesut pot fi utilizate împreună cu factorii clinicopatologici pentru luarea deciziei de tratament în cancerul de prostată localizat [IV, C];
- Testarea liniei germinale pentru BRCA2 și pentru alte gene implicate în deteriorarea și repararea ADN-ului (DDR) asociate cu sindroame de predispoziţie la cancer, se recomandă la pacienţii cu antecedente familiale de cancer şi trebuie luată în considerare la toți pacienții cu cancer metastatic de prostată [III, B];
- De luat în considerare testarea tumorii pentru genele omoloage de recombinare și defectele de reparare a nepotrivirii (sau instabilitatea la microsateliturile de codificare) la pacienții cu mCRPC [II, B].
- Pacienții cu mutații patogene ale genelor cu risc de cancer identificate prin testarea tumorii ar trebui să ia în considerare testarea liniei germinale și consilierea genetică [IV, A].
- *Olaparib poate fi luat în considerare după tratamentul cu agenți hormonali noi, în cazul pacienţilor cu mCRPC cu mutații la nivelul genelor BRCA1 sau BRCA2 [I, B].*

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 la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Studiul CRPC2 (AFFIRM) (pacienți cu CPRC metastatic cărora li s-a administrat anterior chimioterapie), un studiu clinic randomizat, multicentric, placebo controlat, de fază 3, a evaluat eficacitatea și siguranța *enzalutamidei* la pacienți cu CPRC în stadiu metastatic după administrarea unei terapii cu docetaxel, care utilizează un analog de LHRH sau la care s-a efectuat orhiectomie.

Rezultatele analizei intermediare ale supraviețuirii globale au arătat o durată mediană de supraviețuire pentru enzalutamidă de 18,4 (17,3; NA) luni, comparativ cu placebo 13,6 (11,3; 15,8), HR: 0,63 (0,53-0,75), IÎ 95%, p<0,0001.

Studiul clinic 302, care a evaluat eficacitatea și siguranța *abirateronei* comparativ cu placebo la pacienții cu mCRPC care nu au fost trataţi anterior cu chimioterapie şi care au fost asimptomatici sau uşor simptomatici şi la care chimioterapia nu a fost indicată din punct de vedere clinic, a obținut următoarele date de eficacitate pentru supraviețuirea globală:

- O analiză interimară (AI) planificată privind SG s-a efectuat după ce au fost observate 333 de decese. S-a renunţat la caracterul orb al studiului pe baza magnitudinii beneficiului clinic observat, iar pacienţilor din grupul placebo li s-a administrat tratament cu ZYTIGA. Supravieţuirea globală a fost mai mare pentru ZYTIGA decât pentru placebo, cu o reducere de 25% a riscului de deces (Rata de risc = 0,752; IÎ 95%: [0,606; 0,934], p=0.0097), dar SG nu a fost matură şi rezultatele interimare nu au întrunit valoarea pre-specificată de semnificaţie statistică. A continuat să fie urmărită supravieţuirea şi după această AI.
- Analiza finală planificată pentru SG s-a efectuat după ce au fost observate 741 decese (urmărirea mediană a fost de 49 luni). Au decedat 65% (354 din 546) dintre pacienţii trataţi cu ZYTIGA comparativ cu 71% (387 din 542) dintre pacienţii trataţi cu placebo. A fost demonstrat un beneficiu semnificativ statistic al SG în favoarea grupului tratat cu ZYTIGA printr-o reducere cu 19,4% a riscului de deces (Rata de risc=0,806; IÎ 95%; [0,697; 0,931], p=0,0033) şi o îmbunătăţire a SG mediane de 4,4 luni (34,7 luni pentru ZYTIGA şi 30,3 luni pentru placebo). Această îmbunătăţire a fost demonstrată chiar dacă la 44% dintre pacienţii din braţul placebo au primit ZYTIGA ca tratament ulterior.

Studiul 301 (pacienţi care au primit anterior chimioterapie) a analizat eficacitatea și siguranța *abirateronei* comparativ cu placebo, la pacienţi la care a fost administrat anterior docetaxel. Obiectivul final principal de evaluare a eficacității a fost supravieţuirea generală. Într-o analiză planificată efectuată după ce au fost constatate 552 de decese, 42% (333 din 797) dintre pacienţii trataţi cu ZYTIGA decedaseră, comparativ cu 55% (219 din 398) dintre pacienţii la care s-a administrat placebo. La pacienţii trataţi cu ZYTIGA s-a observat o îmbunătăţire semnificativă statistic a supravieţuirii globale mediane, respectiv de 14,8 (14,1-15,4) luni comparativ cu placebo 10,9 (10,2-12,0) luni (IÎ 95%, HR: 0,646 (0,543; 0,768), p<0,0001). Analiza actualizată privind supraviețuirea a arătat o supraviețuire mediană în luni pentru abirateronă de 15,8 (14,8-17,0)(501 decese, 65%) comparativ cu placebo 11,2 (10,4-13,1) (274 decese, 69%) (IÎ 95%, HR: 0,740 (0,638, 0,859)).

Având în vedere faptul că, conform criteriilor de includere ale studiului PROfound, pacienții cuprinși în studiu aveau o speranță de viață ≥ 16 săptămâni și luând în considerare datele de eficacitate pentru supraviețuirea globală ale studiilor prezentate anterior, putem afirma faptul că *Lynparza este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni, pentru indicația de la punctul 1.9.*

4.2. 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 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

Pe baza datelor de eficacitate ale studiului PROfound furnizate de EMA la data de 20 martie 2020, rezultatele pentru obiectivul principal supraviețuirea fără progresie radiologică, SFPr și pentru obiectivele secundare supraviețuirea globală, SG și rata de răspuns radiografic obiectiv, RRO, pentru cohorta A, au fost următoarele:

- o mediană a SFPr de 9,79 luni în grupul cu olaparib față de 2,96 luni în grupul comparator, respectiv un câștig de ***+ 6,83*** luni (HR: 0,22 (0,15-0,32));
- o supraviețuire globală mediană de 20,11 luni în grupul cu olaparib și 14,44 luni în grupul de comparație, respectiv un câștig de ***+ 5,67*** luni;
- un răspuns radiografic obiectiv de ***44%*** în grupul cu olaparib și niciunul notat în grupul de comparație (analiza efectuată pe baza datelor furnizate de baza de date la data de 4 iunie 2019).

Astfel, putem afirma faptul că Lynparza este singura alternativă terapeutică pentru indicația de la punctul 1.9, care *crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Conform informațiilor de pe site-ul Orphanet, cancerul de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), face parte din categoria cancerului de prostată familial, fiind încadrat ca o boală rară.

Cancerul familial de prostată (FPC) este o tumoare malignă a prostatei cu debut precoce. FPC este fie asimptomatic, fie provoacă simptome micționale, disfuncție erectilă, dureri osoase, compresie venoasă și sindrom infecțios sau inflamator (pentru formele metastatice). De asemenea, se caracterizează prin antecedente familiale.

Pritchard și colab. (2016) au analizat 20 de gene de reparare a ADN-ului pentru mutația liniei germinale la 692 de bărbați cu cancer de prostată metastatic și au identificat 84 de mutații patogene la 82 de bărbați (11,8%). Această frecvență a fost semnificativ mai mare decât rata mutațiilor germinale ale acestor gene la bărbații cu cancer de prostată localizat (4,6% la 499 de bărbați, p<0,001) sau prevalența în rândul indivizilor din browser-ul ExAC (2,7% la 53.105 indivizi fără un diagnostic cunoscut de cancer). Au fost identificate variante patogene în 16 gene, inclusiv BRCA2 (37 bărbați; 5,3%); ATM (11 bărbați; 1,6%); CHEK2 (10 bărbați; 1,9% din 534 bărbați cu date disponibile); BRCA1 (6 bărbați, 0,9%) și RAD51D și PALB2 (fiecare la 3 bărbați, 0,4%).

În populația evreiască ashkenazi, există 3 mutații fondatoare, 185delAG și 5382insC ale genei BRCA1 și 6174delT a genei BRCA2, ca mutații predispozante cu frecvență relativ mare pentru apariția cancerului de sân și a cancerului ovarian. Hubert şi colab. (1999) au motivat că, dacă mutațiile germinale ale genelor BRCA1 și BRCA2 cresc riscul de cancer de prostată la purtători, ar fi de așteptat ca frecvența purtătorilor la pacienții cu cancer de prostată

să fie mai mare decât în populația generală, așa cum s-a documentat la femeile diagnosticate cu cancer mamar și cancer ovarian. Cu toate acestea, ei nu au găsit dovezi pentru o frecvență crescută a cancerului de prostată în asociere cu aceste mutații la bărbații ashkenazi.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă

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 8 - 13 state membre ale UE şi Marea Britanie	20
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 la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	10
4.2. 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 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

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici local	10
TOTAL	**95**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Olaparibum, 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 Olaparibum pentru indicația: *„Lynparza 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”.*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP LYNPARZA (Lynparza, INN-olaparib (europa.eu))*
2. *Orphanet (OMIM Entry - # 176807 - PROSTATE CANCER)*
3. *HAS Franța (1 (has-sante.fr))*
4. *Decizie SMC (olaparib-lynparza-final-september-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))*
5. *Decizie IQWIG (A20-106 - Olaparib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))*
6. *Decizie G-BA (Arzneimittel-Name (g-ba.de))*
7. *RCP XTANDI (Xtandi, INN-enzalutamide (europa.eu))*
8. *RCP ZYTIGA (Zytiga, INN-abiraterone acetate (europa.eu)*
9. *ESMO Guidelines 2020 (Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† (annalsofoncology.org))*

Raport finalizat in data de: 25.02.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu