



**MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES**

48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DAROLUTAMIDUM

INDICAȚIA: tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală în asociere cu docetaxel și terapie de deprivare androgenică

Data depunerii dosarului

26.04.2024

Numărul dosarului

14107

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ





1. Date generale

- 1.1. DCI: Darolutamidum
- 1.2. DC: Nubeqa 300 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L02BB06
- 1.4. Data eliberării APP: 27 martie 2020
- 1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Deutschland
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	300 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blistere din PVC/Al x 112 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare, având ultima actualizare în data de 11.09.2024:

Denumire Comercială	NUBEQA 300 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	15465,01 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	138,08 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Nubeqa:

Nubeqa este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală (mHSPC, metastatic hormonesensitive prostate cancer) în asociere cu docetaxel și terapie de deprivare androgenică.

Doza recomandată este de 600 mg de darolutamidă (două comprimate de 300 mg) administrate de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 1200 mg

Administrarea darolutamidei trebuie continuată până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Pacienții cu mHSPC trebuie să înceapă tratamentul cu darolutamidă în asociere cu docetaxel. Primul dintre cele 6 cicluri de docetaxel trebuie administrat în decurs de 6 săptămâni de la inițierea tratamentului cu darolutamidă. Trebuie urmate recomandările din informațiile la medicament referitor la docetaxel.



Tratamentul cu darolutamidă trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile, chiar dacă un ciclu de docetaxel este amânat, întrerupt sau oprit.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul își amintește, înainte de următoarea doză programată. Pacientul nu trebuie să ia două doze în același timp pentru a compensa doza uitată.

Modificarea dozei

Dacă un pacient manifestă toxicitate \geq gradul 3 sau o reacție adversă intolerabilă asociată cu darolutamida, trebuie întreruptă administrarea sau doza trebuie redusă la 300 mg de două ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor. Tratamentul poate fi reluat ulterior cu o doză de 600 mg de două ori pe zi.

Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe 15-29 ml/min/ 1,73 m²) care nu fac hemodializă, doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Datele disponibile privind farmacocinetica darolutamidei în insuficiența hepatică moderată sunt limitate. Darolutamida nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C), doza inițială recomandată este de 300 mg de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Darolutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Mod de administrare

NUBEQA este destinat administrării orale.

Comprimatele trebuie luate întregi, cu alimente.



Mecanismul de acțiune

Darolutamida este un inhibitor al receptorilor de androgeni (RA) cu o structură pirazolică flexibilă substituită polar care se leagă cu un grad înalt de afinitate direct de domeniul de legare a liganzilor receptorilor. Darolutamida inhibă competitiv legarea androgenilor, translocția nucleară a RA și transcripția mediată de RA. Un metabolit major, keto-darolutamida, a prezentat activitate similară darolutamidei in vitro. Tratamentul cu darolutamidă reduce proliferarea celulară a tumorii prostatei, ceea ce duce la o activitate antitumorală puternică.

Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

Reprezentantul în România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru Nubeqa, respectiv compania Bayer SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru indicația „*tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală în asociere cu docetaxel și terapie de deprivare androgenică*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

2. Aspecte privind epidemiologia și managementul cancerului de prostată din Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului, actualizată la data de 27.07.2023 și din Raportul european de evaluare a medicamentului Darolutamidum

Cancerul a fost și va rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel național, cât și la nivel mondial, fiind prima sau a doua cauză de deces prematur în 134 de țări, conform unui raport publicat de OMS - International Agency for Research on Cancer.

La nivel european, pentru cancerul de prostată, conform GLOBOCAN 2020, există următoarele estimări:

- incidența: 473.344 de noi cazuri diagnosticate, care reprezintă 20,2% din totalul cazurilor noi de cancer la sexul masculin;
- mortalitate: 108.088 de decese, care reprezintă 5,5% din totalul deceselor prin cancer în Europa;
- este cel mai frecvent cancer la sexul masculin.

Conform datelor preluate din documentul intitulat „*Cancerul de prostată - Povara bolii*”, elaborat de către ARPIM la nivel național,

- cancerul de prostată este al doilea cel mai frecvent cancer întâlnit la populația masculină după cancerul bronhopulmonar și a treia cauză de mortalitate prin cancer la bărbați după cancerul bronhopulmonar și colorectal. Lipsa unui program de evaluare a riscului și depistare precoce pentru cancerul de prostată are impact în numărul relativ mare de cazuri noi descoperite în stadii avansate de boală.
- numărul de cazuri noi de cancer de prostată raportate local se situează în jurul valorii de 2.900 de cazuri și are o tendință ușor crescătoare pentru perioada 2015 – 2019. De asemenea, rata brută de incidență are o valoare ușor crescătoare în perioada 2015 – 2019, de la 36,3 cazuri noi la 41,2 cazuri noi la 100.000 de bărbați.



- numărul de cazuri noi estimate de GLOBOCAN pentru anul 2020 a fost de 8.055 de cazuri, cu 62% mai mult decât cazurile noi raportate în România. De asemenea, rata de incidență brută estimată de GLOBOCAN a fost de 86,1 cazuri noi la 100.000 de persoane cu peste 55% mai mare decât rata de incidență brută locală.
- incidența cancerului de prostată crește proporțional cu vârsta, rata de incidență triplându-se după vârsta de 50 de ani. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri noi de cancer de prostată sunt întâlnite la intervalul de vârstă 70 - 84 de ani, cu un maxim al incidenței înregistrat la grupa de vârstă 75 - 79 de ani. Pe intervalul 45 - 79 de ani, incidența cancerului de prostată crește brusc/exponențial de la o rată de aproximativ 3 cazuri noi la 100 de mii de bărbați pentru grupa de vârstă 45 - 49 de ani până la 218 cazuri noi la 100 de mii de bărbați pentru grupa de vârstă 75 - 79 de ani.
- anual decedează peste 2.300 de bărbați din cauza cancerului de prostată. În perioada 2015 - 2019, numărul mediu de decese și rata de mortalitate aferentă au o tendință relativ constantă.
- numărul de ani de viață pierduți din cauza decesului prematur prin cancer de prostată a crescut în perioada 2015 - 2018 de la o rată de 257 de ani la 100 de mii de bărbați până la 292 de ani la 100 de mii de bărbați. În anul 2019, rata a scăzut ușor până la 281 de ani pierduți la 100 de mii de bărbați. În medie, într-un an, în perioada analizată se pierd prematur aproximativ 3 ani de viață la 1.000 de bărbați adulți din cauza decesului prin cancer de prostată.

În România nu există un program național pentru screeningul cancerului de prostată, cu toate că reprezintă a 3-a cauză de mortalitate prin cancer la bărbat. Prin diagnosticul precoce și utilizarea mijloacelor terapeutice - chirurgie, radioterapie - crește supraviețuirea și scad costurile pentru sistemul de sănătate.

Cancerul de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală se poate dezvolta ca urmare a recurenței după tratamentul local inițial cu intervenție chirurgicală și/sau radioterapie, sau ca boală de novo la pacienții al căror prim diagnostic este de cancer de prostată stadiu metastatic. Aproximativ 65% din cancerurile de prostată sunt diagnosticate în stadiul IV. Localizarea cea mai frecventă a metastazelor este la nivel osos provocând o morbiditate semnificativă care necesită intervenții medicale.

Deși aproape toți pacienții cu diagnostic de cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală răspund inițial la terapia de deprivare androgenică, majoritatea vor progresa către forma rezistentă la castrare în decurs de 1 până la 3 ani de la diagnosticul inițial.

Tratamentul și managementul pacienților cu diagnostic de cancer de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală au evoluat în ultimii ani cu mai multe opțiuni de tratament. În prezent, terapia de deprivare androgenică în asociere cu unul dintre următoarele medicamente sunt aprobate în UE pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală: abirateronă, un inhibitor al CYP17 (indicat în asociere cu prednison sau prednisolon), apalutamidă, un inhibitor al receptorilor androgeni sau enzalutamidă, un alt inhibitor al receptorilor androgeni.

În timpul tratamentului oncologic evaluările imagistice se fac la 6 luni.

Radioterapia se poate face cu următoarele scopuri: curativ sau paliativ. Pe de o parte, radioterapia paliativă crește calitatea vieții pacienților.

Pe de altă parte, în boala oligometastatică, radioterapia externă, pentru cazuri selecționate de pacienți, poate aduce beneficiul de control local și supraviețuire globală atunci când se asociază tratamentului chirurgical sau sistemic. Radioterapia este o alternativă pentru chirurgia metastazelor la pacienții cu contraindicații medicale pentru chirurgie sau care refuză intervenția operatorie.

3. Recomandările ghidului european privind managementul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapia hormonală

Dintre recomandările ghidului ESMO 2023 destinat managementului cancerului de prostată („*Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents*”, 21 Martie 2023) amintim următoarele aspecte privind cancerul sensibil la terapia hormonală, stadiul metastatic:

- **terapia de deprivare androgenică asociată cu docetaxel, abirateronă și prednison** la pacienți diagnosticați cu stadiul metastatic de cancer de prostată sensibil la terapia hormonală, a crescut atât supraviețuirea fără progresie radiologică (HR 0.50, 99.9% CI 0.34-0.71, $P < 0.0001$) cât și supraviețuirea generală (HR 0.75, 95.1% CI 0.59-0.95, $P = 0.017$), comparativ cu terapia de deprivare androgenică asociată cu docetaxel, conform rezultatelor studiului clinic de fază III PEACE-1; în populația de pacienți ‘*high-volume*’ (care au prezentat cel puțin 4 metastaze osoase și inclusiv cel puțin una în scheletul periferic, sau metastaze viscerale), supraviețuirea mediană a fost atinsă: 5,14 ani cu abirateronă+terapie de deprivare androgenică+docetaxel, versus 3,47 ani cu terapie de deprivare androgenică+docetaxel (HR 0.72, 95.1% CI 0.55-0.95, $P = 0.019$).
- **darolutamidă + terapia de deprivare androgenică + docetaxel** la pacienți diagnosticați cu stadiul metastatic de cancer de prostată sensibil la terapia hormonală, îmbunătățește supraviețuirea globală (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.80, $P < 0.0001$), conform rezultatelor studiului de fază III, ARASENS.

Recomandările ghidului ESMO publicat în anul 2020 sunt prezentate în tabelul următor:

Localised disease	Low risk	Active surveillance Brachytherapy RP
	Intermediate risk	Radical RT RP Radical RT ± neoadjuvant ADT Brachytherapy
	High risk	Active surveillance Long-term ADT + radical RT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
Locally advanced disease		Neoadjuvant ADT + radical RT + adjuvant ADT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
MO CRPC	High risk	ADT + apalutamide ADT + darolutamide ADT + enzalutamide
Metastatic disease	Hormone-naive	ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide RT for low volume ADT alone for frail patients who cannot tolerate the above treatments
	Castration-resistant (first line)	Bone health agent Abiraterone Docetaxel Enzalutamide ²²³ Ra for patients unfit for above treatments (and bone-only metastases)
	Second line or post-docetaxel	Abiraterone Cabazitaxel Enzalutamide ²²³ Ra

Tabel extras din ghidul ESMO intitulat „*Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”, 25 June 2020

4. Medicamente rambursate în România pentru cancerul de prostată stadiul metastatic, sensibil la terapia hormonală

Conform prevederilor HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și prevederilor OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, există următoarele opțiuni terapeutice pentru stadiul metastatic de cancer de prostată sensibil la terapia hormonală:

1. DCI ABIRATERONUM

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. 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),,

2. DCI APALUTAMIDUM

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM*)

I. Indicația terapeutică

(...) 2. *Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy),,*

3. DOCETAXELUM

„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,, (conform RCP Accord).

4. DCI LEUPRORELINUM

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată

2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)

3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale

4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic > 50 cm³, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)

5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.

6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).

7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie,,

5. DCI GOSERELINUM

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM

1. ONCOLOGIE

I. Definiția afecțiunii:

(...)

- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

II. Stadializarea afecțiunii:

(...)

- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
 - Carcinom de prostată metastazat;
 - Carcinom de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii,...

Având în vedere opțiunile terapeutice prezentate, precum și definiția comparatorului menționată în OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, SETS consideră că există comparator pentru medicamentul cu DCI Darolutamidum și indicația menționată.

Așadar, nu sunt aplicabile criteriile de evaluare aferente tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii **pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**”.

5. Comparatori pentru tehnologia cu DCI Darolutamidum și indicația amintită la punctul 1.9, menționați în rapoartele internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania

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

Conform raportului de evaluare a medicamentului Nubeqa pentru indicația menționată la punctul 1.9, publicat pe site-ul HAS cu nr. CT20280, medicamentele comparator pentru Darolutamidum validate de către Comisia pentru Transparență sunt:

1. agoniști LH-RH: goserelină, triptorelină, leuprorelină
2. antagoniști LH-RH: degarelix
3. inhibitori ai receptorilor androgenici: enzalutamidă, apalutamidă
4. inhibitori de sinteză a androgenilor (CYP17): abirateronă
5. chimioterapie: docetaxel.

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

Conform raportului de evaluare a medicamentului Nubeqa pentru indicația menționată la punctul 1.9, publicat pe site-ul NICE cu nr. ta903 în data de 21 iunie 2023, medicamentele validate drept comparator pentru Darolutamidum sunt: *terapie de deprivare androgenică, docetaxel + terapie de deprivare androgenică și enzalutamidă + terapie de deprivare androgenică*.

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

Conform raportului de evaluare a medicamentului Nubeqa pentru indicația menționată la punctul 1.9, publicat pe site-ul SMC cu nr. SMC 2604, medicamentele validate drept comparator pentru Darolutamidum sunt: terapia de deprivare androgenică, apalutamidă + terapia de deprivare androgenică, docetaxel + terapia de deprivare androgenică, enzalutamidă + terapia de deprivare androgenică și abirateronă + terapia de deprivare androgenică.

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

Conform rezoluției publicate pe site-ul G-BA privind terapia Nubeqa cu indicația menționată la punctul 1.9, comparatori pentru tehnologia cu DCI Darolutamidum sunt:

- 1.abirateronă + terapia de deprivare androgenică
2. enzalutamidă + terapia de deprivare androgenică
3. apalutamidă + terapia de deprivare androgenică
4. docetaxel + terapia de deprivare androgenică.

6. Concluzie

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, HG nr. 720/2008 actualizat și OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat pentru medicamentul cu DCI Darolutamidum nu pot fi aplicate criteriile de evaluare ale tabelului nr. 7. Prin urmare, nu poate fi acordat punctajul de includere în Listă.

Referințe bibliografice:

1. RCP Nubeqa, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240516162423/anx_162423_ro.pdf
2. EPAR Nubeqa
3. Cancerul de prostată - Povara bolii, ARPIM
4. O.M.S. nr. 2408/2023. actualizat
5. H.G. Nr. 720/2008 republicată, actualizat
6. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
7. HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20280_NUBEQA_PIC_INS_AvisDef_CT20280.pdf
8. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/resources/darolutamide-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615424991685>
9. SMC, <https://scottishmedicines.org.uk/media/7870/darolutamide-nubeqa-resub-final-sept-2023-for-website.pdf>
10. G-ba, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6173/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_BAnz.pdf
11. Ghidul ESMO 2020, 2023
12. Legea nr. 293/2022, actualizată

Raport finalizat la data de: 10.09.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei