



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: DAROLUTAMIDUM

**INDICAȚIE:** *pentru tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) la bărbați adulți care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice*

Data depunerii dosarului	22.10.2021
Numărul dosarului	18176

**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 primei autorizări: 27 martie 2020  
1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 30.05.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	15051,43 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	134,38 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP NUBEQA 300 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
NUBEQA este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) la bărbați adulți care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice	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 .	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

**Alte informații din RCP Nubeqa**

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).



## 2. PRECIZĂRI DETM

Compania care a depus dosarul medicamentului NUBEQA în vederea evaluării pentru rambursarea terapiei cu indicația „NUBEQA este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) la bărbați adulți care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice,, a solicitat utilizarea criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, actualizat, respectiv a „Criteriilor de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.

În acest context amintim prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare privind comparatorul: „comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional sau aceleiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.

**Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,,.**

Conform prevederilor OMS /CNAS nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora cu modificările și completările ulterioare precizăm că medicamentul cu DCI Apalutamidum are aceeași indicație terapeutică cu cea a DCI Darolutamidum. Protocolul terapeutic aprobat pentru DCI APALUTAMIDUM este redat în cele ce urmează:

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

**\*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.**

### **I. Indicația terapeutică:**

Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC - "nonmetastatic castration-resistant prostate cancer") la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică

### **II. Criterii de includere în tratament**

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerele) - confirmat imagistic; cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcația iliacă



- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatică**, conform definițiilor de mai jos:

- **cancer al prostatei rezistent la castrare (CRPC), non-metastatic**, conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (ediția 2020), este caracterizat printr-un nivel al testosteronului  $< 50 \text{ ng/dl}$  (sau  $< 1,7 \text{ nmoli/litru}$ ) asociat cu **progresia biochimică, adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA  $> 2 \text{ ng/ml}$ .**

- **Riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță**, în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN), a fost apreciat prin prezenta unui **timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT)  $\leq 10$  luni**; pacienții care prezintă un astfel de criteriu (dublarea valorii PSA în maxim 10 luni) se considera ca au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

- Criteriul - "**o valoare PSA  $> 2 \text{ ng/ml}$** ", din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienții care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (de exemplu enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, galterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată;
- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția convulsiilor (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent -în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)\*);
- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologică (de ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)\*);
- hipertensiune arterială necontrolată\*).

\*) medicul curant va aprecia dacă prezența acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste co-morbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).

### IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg, forma de ambalare - cutie cu 120 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă



• Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate  $\geq 3$  sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad  $\leq 1$ , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

#### **Categoriile speciale de pacienți**

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
- **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

#### **Atenționări speciale - riscul pentru apariția convulsiilor**

Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea apalutamida la pacienții care au prezentat convulsii.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

##### **Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului\*):**

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanți pentru convulsii)

##### **Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului\*):**

- hemoleucograma și analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN) periodică.

\*) **medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte.**

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:**

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice.
- PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiul clinic de înregistrare, pentru indicația curentă (SPARTAN); medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variația





în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.

- decizia medicului sau a pacientului.

- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

#### **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...

Precizăm că medicamentul cu DCI Apalutamidum este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, fiind poziționat la nr. 154 din cadrul P3: Programul național de oncologie aferent SECȚIUNII C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, din SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Acest DCI are alocat simbolul „Ω ,, aferent terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate precum și simbolul „\*\*1 ,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

În concluzie, medicamentul cu DCI Darolutamidum are comparator în Listă, acesta fiind Apalutamidum.

### **3. PUNCTAJ**

Întrucât orice evaluare rezultată prin utilizarea criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM consideră că punctajul obținut în acest caz este zero.

### **4. CONCLUZII**

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI Darolutamidum având indicația „**NUBEQA este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate cancer) la bărbați adulți care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice,, nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**