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: 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**

RAPORT POSTCONTESTAȚIE
COMISIA DE SOLUȚIONARE A CONTESTAȚIILOR
A DISPUS EVALUAREA PE TABELUL NR. 4, UTILIZÂND COMPARATORUL RELEVANT

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ ÎN LISTĂ

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: 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**
Concentraţie	**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 26.07.2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**15051,43 lei**
Preţul 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

Indicaţie 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

Acest raport a fost întocmit ca urmare a recomandărilor Comisiei pentru soluționarea Contestațiilor, conform procesului verbal încheiat în data de 19.07.2022, document disponibil pe site-ul ANMDMR la următoarea adresă electronică:https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Darolutamid-%20Nubequaum.pdf.

Conform procesului verbal publicat, la secțiunea ,,Concluzie comisie,, sunt prezentate următoarele aspecte:

,,Comisia de soluționare a contestațiilor a admins contestația DAPP având în vedere apariția unui comparator între momentul depunerii și cel al emiterii deciziei.

Comisia a dispus evaluarea pe tabelul 4 utilizând comparatorul relevant și a menționat că acest lucru nu trebuie să devină o practică. A recomandat DETM stabilirea în mod clar la următoarea actualizare a OMS 861/2014 semnificația completării documentației (informații depuse exclusiv pentru documentația depusă inițial) și încadrarea din start a medicamentului spre evaluare.,,

3. 1. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

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

Conform raportului publicat pe site-ul HAS privind evaluarea medicamentului darolutamidă cu DC Nubeqa 300 mg, comprimate filmate pentru indicația menționată la punctul 1.9, datat 23 septembrie 2020 și publicat pe site-ul instituției franceze la data de 13 octombrie 2020, beneficiul terapeutic este important. Asocierea darolutamidei cu terapia de supresie androgenică a fost recomandată de către experții francezi, iar riscul crescut de apariție a bolii metastatice a fost definit printr-un timp de dublare a valorii antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni.

Comparatorul validat de către evaluatorii francezi pentru medicamentul Nubeqa a fost Erleada cu DCI Apalutamidum.

Dovezile privind eficacitatea și siguranța terapiei cu darolutamidă analizate de către experții evaluatori francezi au provenit din studiul clinic ARAMIS.

Nivelul de rambursare propus de către Comitetul pentru Transparență pentru terapia cu DCI Darolutamidum a fost de 100%.

3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate
3.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 25 noiembrie 2020 raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Darolutamidum pentru indicația de la punctul 1.9, având nr. ta 660. Avizul acordat de către experții evaluatori, pe baza rezultatelor studiului clinic ARAMIS și a analizei de cost-eficacitate, a fost favorabil rambursării acestei terapii fără restricții față de RCP Nubeqa. Asocierea medicamentului darolutamidă cu terapia de supresie androgenică a fost recomandată de către experții britanici.

3. 2.2. SMC - Scottish Medicines Consortium

Publicat la data de 9 noiembrie 2020 și datat 9 octombrie 2020, raportul de evaluare a tehnologiei Darolutamidum cu indicația menționată la punctul 1.9 menționează avizul favorabil rambursării, fără restricții față de RCP Nubeqa acordat de către experții scoțieni. Rezultatele obținute în studiul clinic ARAMIS au fost utilizate în evaluarea de cost-eficacitate.

Comparatorii validați de către experții scoțieni au fost: monoterapia de deprivare androgenică, terapia asociată bicalutamidă + terapia de deprivare androgenică, dexametazonă + terapia de deprivare androgenică.

3.2.3. IQWIG - Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit imGesundheitswesen

Pe site-ul autorității germane Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) sunt publicate rapoarte de evaluare a medicamentului Nubeqa pentru indicația de la punctul 1.9. Primul raport publicat are nr. A20-43 și este datat 30 iulie 2020, iar cel de-al doilea cu nr. A20-84, datat 25 septembrie 2020 reprezintă o completare a primului raport. Conform acestor documente, decizia de rambursare a tehnologiei Nubeqa va fi luată de către Comitetul Federal German.

3.2.4. G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul Comitetului Federal German este publicată rezoluția privind rambursarea medicamentului Darolutamidum pentru indicația menționată la punctul 1.9. datată 15 octombrie 2020. Comparatorul validat de către experții germani a fost reprezentat de terapia de deprivare androgenică administrată în perioada de monitorizare a bolii (watchful waiting period). Dovezile provenite din studiul clinic ARAMIS analizate de către evaluatorii gemani au evidențiat existența unui indiciu de beneficiu semnificativ suplimentar în favoarea noii tehnologii, raportată la terapia considerată comparator. Precizăm că avizul pozitiv de rambursare nu este îngrădit de nicio restricție față de RCP Nubeqa.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI DAROLUTAMIDUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Darolutamidum este rambursat în 14 state membre ale UE și Marea Britanie, conform tabelului de mai jos.

Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului Nubeqa în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condiție de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1	Germania	Da	100%	Nu
2	Franța	Da	100%	Nu
3	Finlanda	Da	100%	Nu
4	Marea Britanie	Da	100%	Nu
5	Italia	Da	100%	Nu
6	Spania	Da	100%	Nu
7	Grecia	Da	100%	Nu
8.	Belgia	Da	100%	Nu
9	Austria	Da	100%	Nu

10	**Cehia**	**Da**	**100%**	**Nu**
11	**Croația**	Da	100%	Nu
12.	**Danemarca**	**Da**	**100%**	**Nu**
13.	**Suedia**	**Da**	**100%**	**Nu**
14.	**Slovenia**	**Da**	**100%**	**Nu**
15	**Luxemburg**	**Da**	**100%**	**Nu**

5. COSTURILE TERAPIEI

Medicamentul comparator pentru tehnologia Nubeqa are DCI Apalutamidum și DC Erleada 60 mg comprimate filmate.

Conform prevederilor OMS /CNAS nr. 564/499/2021 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute 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, şi 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 poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM*)
****) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.***

I. Indicaţia terapeutică:

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*

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;

- absenţa metastazelor sistemice (osoase, ganglionare-limfatice, viscerale) - confirmat imagistic; cu excepţia metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcaţia iliacă

- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei ***rezistent la castrare*** *şi cu* ***risc crescut de a dezvolta boala metastatică****, conform definiţiilor de mai jos:*

*• **cancer al prostatei rezistent la castrare** (CRPC), **non-metastatic**, conform Ghidului Asociaţiei Europene de Urologie (ediţia 2020), este caracterizat printr-un nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru) asociat cu* ***progresia biochimică, adică 3 creşteri consecutive ale PSA la o distanţă de cel puţin o săptămână, rezultând două creşteri de minim 50% faţă de valoarea nadir (cea mai mică) şi un PSA > 2 ng/ml.***

*• **Riscul crescut pentru apariţia determinărilor secundare la distanţă**, în trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicaţie (SPARTAN), a fost apreciat prin prezenta unui **timp de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; pacienţii care prezintă un astfel de criteriu (dublarea valorii PSA în maxim 10 luni) se considera ca au risc mare pentru boală metastatică iminentă şi deces specific cancerului de prostată.*

• *Criteriul - "**o valoare PSA > 2 ng/ml**", din definiţia de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.*

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- pacienţii care întreţin relaţii sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepţie foarte eficientă pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.

- tratament anterior cu antiandrogeni de generaţie nouă (de exemplu enzalutamida);

- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată;

- antecedente de convulsii sau prezenţa unei afecţiuni care predispune la apariţia 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 intervenţia urologica (de ex. obstrucţia căilor urinare moderată sau severă sau apariţia hidronefrozei, datorită tumorii primare));*

- hipertensiune arterială necontrolată).*

_____

**) medicul curant va aprecia dacă prezenţa acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile acestui tratament depăşesc riscurile potenţiale asociate cu aceste co-morbidităţi (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri şi 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 înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente.*

• *La pacienţii 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 aceleiaşi 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 reacţie adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)*

Categorii speciale de pacienţi

• ***Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.*

• ***Copii şi adolescenţi:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi*

• ***Insuficienţă renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populaţie de pacienţi. Dacă se iniţiază tratamentul, pacienţii trebuie monitorizaţi din perspectiva reacţiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.*

• ***Insuficienţă hepatică:*** *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Clasa A şi, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi.*

Atenţionări speciale - riscul pentru apariţia convulsiilor

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

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

V. Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigaţii efectuate înainte de iniţierea tratamentului*):

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;

- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;

- PSA;

- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);

- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanţi pentru convulsii)

Recomandări pentru investigaţii efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):

- hemoleucograma şi analize biochimice la recomandarea medicului curant;

- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);

- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN) periodică.

_____

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

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:

- progresia bolii, respectiv apariţia metastazelor evaluate prin metode imagistice.

- PSA (variaţia acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiul clinic de înregistrare, pentru indicaţia curenta (SPARTAN); medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variaţia în creştere a PSA (în absenţa 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:

Iniţierea 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 desemnaţi...

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

Precizăm că medicamentul cu DCI Apaluitamidum este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat cu ultima completare din data de **25.03.2022**, fiind poziționat la nr. 154 din cadrul P3: Programul naţional de oncologie aferent SECŢIUNII C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*,, din SUBLISTA C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii 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 Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

Amintim care sunt prevederile din OMS nr. 861/2014 actualizat privind alegerea unui comparator compensat pe baza contractelor cost-volum: *,,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,,.*

Prin urmare, la data de 22.10.2021, data depunerii dosarului Nubeqa, era în vigoare OMS nr. 1165/2020 cu ultima actualizare din data de 20.10.2021.

Conform acestui ordin,

- Nubeqa 300 mg comprimate filmate era condiționat în cutie cu blistere din PVC/Al x 112 comprimate filmate, având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 14611,97 lei.
- Erleada 60 mg comprimate filmate era condiționat în cutie cu blist. PVC/PCTFE/Al în ambalaj tip portofel x 120 compr. film. , având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 16.881,81 lei.

În acest context,

- costul anual al terapiei cu Nubeqa este **190,477.46 lei** (4 x 365 x 14611,97/112).
- costul anual al terapiei cu Erleada 60 mg comprimate filmate (DCI Apalutamidum) este **205.395,355 lei** [365 X 4x (16881,81/120)].

Așadar, impactul bugetar estimat pentru noua tehnologie este negativ (-7,26%).

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. HAS	**15**
2. NICE/SMC	**15**
3. IQWIG/G-BA	**15**
***3.* STATUTUL DE COMPENSARE A DCI DAROLUTAMIDUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ŞI MAREA BRITANIE**	**25**
***4.* Costurile terapiei**	
Impactul bugetar negativ fata de DCI Apalutamidum	**30**
TOTAL PUNCTAJ	**100 de puncte**

7. 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,,*** **<u>întrunește punctajul de includere condiționată în *Lista*</u>** *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.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru 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,,.

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU