



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: COMBINAȚII (NIRAPARIBUM+ABIRATERONUM)**

**INDICAȚIE: *în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie***

**Data depunerii dosarului**

**18.06.2024**

**Numărul dosarului**

**19921**

**INCLUDERE CONDIȚIONATĂ**



## 1. Date generale

- 1.1. DCI: Combinații (Niraparibum+Abirateronum)  
1.2.1. DC: Akeega 50 mg/500 mg comprimate filmate  
1.2.2. DC: Akeega 100 mg/500 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: L01XK  
1.4. Data eliberării APP: 19 Aprilie 2023  
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgie  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	comprimat filmat
<b>Concentrație</b>	50 mg/500 mg; 100 mg/500 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu 56 compr. film. (2 ambalaje de tip portofel a câte 28)

- 1.8. Preț conform Aviz de preț emis de MS cu nr. 434647/03.06.2024

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	24791,05 lei
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	442,69 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Akeega

Akeega este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie.

### Doze

Doza recomandată de inițiere a terapiei cu Akeega este 200 mg/1000 mg (două comprimate de niraparib 100 mg/abirateronă acetat 500 mg), administrată ca doză unică zilnică, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. În caz de reducere a dozei este disponibil comprimatul de 50 mg/500 mg.

La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu un analog al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Dozele de prednison sau prednisolon

Akeega se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon.

Durata tratamentului

Pacienții trebuie tratați până la momentul în care se evidențiază progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.



#### Mod de administrare

Akeega se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate ca doză unică, o dată pe zi. Akeega trebuie administrat în condiții de repaus alimentar, cu cel puțin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masa.

#### Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă (clasa Child-Pugh A). Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea dozelor repetate de Akeega, atunci când sunt administrate la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). Nu se pot da informații cu privire la ajustarea dozei. Utilizarea Akeega trebuie evaluată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, la care beneficiile trebuie să depășească în mod clar riscurile posibile. Akeega este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, desi trebuie efectuată o monitorizare atentă a evenimentelor legate de siguranță în cazurile de insuficiență renală moderată, din cauza potențialului de expunere crescută la niraparib. Nu există date referitoare la utilizarea Akeega la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care fac hemodializă, Akeega poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție din punct de vedere al funcției renale și evenimentelor adverse.

Copii și adolescenți: Akeega nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

#### Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP

Femei gravide sau care pot rămâne gravide

Insuficiență hepatică severă [clasa Child-Pugh C

Akeega în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicat pentru administrare concomitentă cu Ra-223

#### **Mecanism de acțiune**

Akeega este o combinație de niraparib, un inhibitor al enzimelor poli(ADP-riboză) polimerază (PARP) și abirateronă acetat (un promedicament al abirateronei), un inhibitor al CYP17, care țintește două componente necesare proliferării oncogene la pacienții cu mCRPC și mutații ale genei HRR.

#### Niraparib

Niraparib este un inhibitor al enzimelor poli (ADP-riboză) polimerază (PARP), PARP1 și PARP2, care joacă un rol în repararea ADN-ului. Studiile in vitro au arătat că citotoxicitatea indusă de niraparib poate implica inhibarea activității enzimatice a PARP și formarea complexelor PARP-ADN în număr crescut, ceea ce duce la deteriorarea ADN-ului, apoptoză și moarte celulară.

### Abirateronă acetat

Abirateronă acetat este convertită in vivo în abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor. Concret, abiraterona inhibă selectiv enzima 17 $\alpha$ -hidroxilază/C17,20-liaza (CYP17). Această enzimă este exprimată și este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni în țesuturile testiculare, suprarenale și țesuturile tumorale de la nivelul prostatei. CYP17 catalizează conversia pregnenolonului și a progesteronului la precursorii testosteronului, DHEA și androstenedion, respectiv prin 17 $\alpha$ hidroxilarea și clivajul legăturii C17,20. De asemenea, inhibarea CYP17 determină creșterea producerii de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale.

Carcinomul de prostată sensibil la androgeni răspunde la tratamentul care scade concentrațiile plasmatiche de androgeni. Terapiile de deprivare androgenică, precum tratamentul cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) sau orhiectomia, scad producerea testiculară de androgen, dar nu influențează producerea de androgeni de către glandele suprarenale sau la nivelul tumorii. Tratamentul cu abirateronă scade concentrațiile serice de testosteron la valori nedetectabile, atunci când se administrează în asociere cu analogi LHRH (sau orhiectomie).

### Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

Reprezentantul din România al Deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Akeega a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Combinații (Niraparibum+Abirateronum) și indicația terapeutică: „*în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie,*” prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

SETS consideră că prin aplicarea criteriilor din tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare sunt respectate prevederile legislative pentru evaluarea medicamentului cu DCI Combinații (Niraparibum+Abirateronum) și indicația care vizează cancerul de prostată.

## **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 Akeega**

Cancerul de prostată, în România, 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.

Annual 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.

Principalii factori de risc pentru cancerul de prostată sunt vârsta înaintată, etnia, factorii genetici și istoricul familial. Alți factori care au fost asociați cu cancerul de prostată includ dieta, obezitatea și inactivitatea fizică.

Oncogeneza cancerului de prostată este asociată cu interacțiuni complexe între susceptibilitatea inerentă a liniei germinale, modificările dobândite ale genelor somatice și factorii de micromediu și macromediu.

Genele de răspuns la deteriorarea ADN-ului au un rol cheie în cancerul de prostată. Prevalența estimată a mutațiilor moștenite la bărbații cu cancer de prostată metastatic este de aproximativ 12%, iar aceste mutații sunt prezente cel mai frecvent în genele BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, RAD51D și PALB2.

Cancerle de prostată care apar la pacienții cu mutații BRCA2 ale liniei germinale au adesea caracteristici clinico-patologice mai agresive și prognostic nefavorabil.

Mutațiile genei BRCA (BRCA1 și/sau BRCA2) sunt cele mai răspândite mutații ale genei de reparare prin recombinare omoloagă în cancerul de prostată metastazat rezistent la castrare (cu BRCA2 mai răspândită decât BRCA1) cu ATM a doua genă cea mai frecvent mutantă în acest tip de cancer.

Cancerle de prostată sunt dependente de semnalizarea mediată de androgeni pentru creșterea și persistența lor. Inhibitorii căii androgenilor (abiraterona, enzalutamida sau apalutamida) și docetaxel, în asociere cu terapia de deprivare androgenică, s-au dovedit a prezenta rezultate favorabile în acest context.

Opțiunile de tratament pentru pacienții cu mCRPC includ: acetat de abirateronă + prednison sau prednisolon și enzalutamidă pentru pacienții naivi la chimioterapie care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici și la care chimioterapia nu este încă indicată clinic (ESMO 2020; NCCN 2022).

Pentru pacienții simptomatici sau pacienții cu semne de progresie rapidă sau metastaze viscerale în pofida absenței simptomelor, poate fi preferată utilizarea inițială a docetaxelului.

Radionuclidul de radiu-223 poate fi utilizat la pacienții cu mCRPC simptomatic cu predominanța metastazelor la nivel osos.

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.

### **3. Recomandările ghidului european privind managementul cancerului de prostată metastatic**

Recomandările ghidului ESMO 2020 intitulat „Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, privind managementul stadiului metastatic, cu rezistență la castrare sunt următoarele:

- abiraterona sau enzalutamida [scoruri ESMO-MCBS v1.1: 4] sunt recomandate pacienților asimptomatici/ușor simptomatici netratați cu chimioterapie [I, A].
- docetaxel [Scor ESMO-MCBS v1.1: 4] este recomandat pacienților [I, A].
- post-docetaxel, opțiunile recomandate sunt: abiraterona [scor ESMO-MCBS v1.1: 4], enzalutamida [scor ESMO-MCBS v1.1: 4] și cabazitaxel [scor ESMO-MCBS v1.1: 3] [I, A].
- la pacienții cu metastaze osoase datorate cancerului de prostată rezistent la castrare, cu risc de evenimente clinice semnificative legate de sistemul osos, se recomandă un bifosfonat sau denosumab [I, B].
- <sup>223</sup>Ra [Scor ESMO-MCBS v1.1: 5] este recomandat pacienților simptomatici, cu afectare osoasă, fără metastaze viscerale [I, B].
- <sup>223</sup>Ra nu este recomandat în asociere cu abirateronă și prednisolon [I, E].
- utilizarea abirateronei după enzalutamidă sau invers nu este recomandată [II, D].

Strategiile de tratament recomandate în ghidul ESMO 2020 privind cancerul de prostată sunt prezentate succint în tabelul următor:

**Table 1. Stage-matched therapeutic strategies**

Localised disease	Low risk	Active surveillance Brachytherapy RP
	Intermediate risk	Radical RT RP
	High risk	Radical RT ± neoadjuvant ADT Brachytherapy 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-naïve	ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide RT for low volume ADT alone for frail patients who cannot tolerate the above treatments
		Bone health agent Abiraterone Docetaxel Enzalutamide <sup>223</sup> Ra for patients unfit for above treatments (and bone-only metastases)
	Castration-resistant (first line)	
	Second line or post-docetaxel	Abiraterone Cabazitaxel Enzalutamide <sup>223</sup> Ra

<sup>223</sup>Ra, radium-223; ADT, androgen deprivation therapy; MO CRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy.

Recomandările ghidului ESMO 2023 intitulat „*Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents*”, privind managementul stadiului metastatic, cu rezistență la castrare sunt următoarele:

- pentru pacienții cu BRCA1/2, care au fost tratați în prealabil cu noi inhibitori ai axei receptorilor androgenici (cu sau fără tratament anterior cu taxani) se recomandă tratament cu olaparib [I, B; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3].
- pentru pacienții care au primit un nou inhibitor al axei receptorilor de androgeni (abiraterona, apalutamidă, darolutamidă sau enzalutamidă) și docetaxel, următoarele tratamente sunt recomandate:
  - <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 la pacienți cu cancer care exprimă PSMA pe tomografie cu emisie de pozitroni-PSMA și fără leziuni neexprimând PSMA [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4]
  - Cabazitaxel [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3].

#### 4. Eficacitatea și siguranța terapiei cu Akeega

Eficacitatea Akeega a fost stabilită în cadrul unui studiu clinic de fază III randomizat, multicentric, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu mCRPC, studiul 64091742PCR3001 denumit și MAGNITUDE.

MAGNITUDE a fost un studiu de fază 3, randomizat, cu regim dublu orb, controlat cu placebo, multicentric, care a evaluat tratamentul cu niraparib (200 mg) administrat în asociere cu abirateronă acetat (1000 mg) și prednison (10 mg), comparativ cu standardul de îngrijire reprezentat de abirateronă acetat asociat cu prednison (AAP).

Datele referitoare la eficacitate se bazează pe cohorta 1 la care au participat 423 de pacienți cu mCRPC și mutații ale genei HRR. Pacienții au fost randomizați (în raport de 1:1) pentru a li se administra fie niraparib plus AAP (N = 212), fie placebo plus AAP (N = 211) zilnic, pe cale orală. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, sau toxicitate inacceptabilă sau deces.

Pacienții cu mCRPC cărora nu li se administrase terapie sistemică anterioară pentru mCRPC, exceptând un tratament anterior de scurtă durată cu AAP (până la 4 luni) și cu terapie de deprivare androgenică (ADT) în curs au fost eligibili. Probele de plasmă, sânge și/sau țesut tumoral de la toți pacienții au fost testate prin teste validate de secvențiere de generație următoare, pentru a determina statusul mutațiilor germinale și/sau somatice ale HRR.

Au fost înrolați în studiu 225 de pacienți cu o mutație la nivelul genei BRCA1/2 (113 au fost tratați cu Akeega).

Au fost înrolați în studiu încă 198 de pacienți cu o mutație la nivelul unei gene, alta decât BRCA1/2 (ATM, CHEK2, CDK12, PALB2, FANCA, BRIP1, HDAC2) (99 au fost tratați cu Akeega).

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr), determinată de un comitet independent de evaluare radiologică centralizată în regim orb (BICR) pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumori solide (RECIST) 1.1 (leziuni la nivelul țesuturilor moi și leziuni tisulare) și a criteriilor Grupului de lucru în cancerul de prostată 3 (PCWG-3) (leziuni osoase).

Mediana intervalului de timp până la chimioterapia citotoxică (TCC), timpul până la progresia simptomatică (TPS) și supraviețuirea globală (SG) au reprezentat criterii finale secundare de eficacitate.

În cadrul populației totale HRR, rezultatele cu privire la criteriul final principal de evaluare a eficacității, cu o urmărire mediană de 18,6 luni au arătat o îmbunătățire statistic semnificativă a rPFS evaluată de BICR, cu un RR=0,729 (ÎI 95% : 0,556, 0,956; p=0,0217).

Tabelul următor prezintă un rezumat al caracteristicilor demografice și la momentul inițial ale pacienților evaluați din punct de vedere al genei BRCA înrolați în Cohorta 1 a studiului MAGNITUDE. Mediana PSA la momentul diagnosticării a fost de 41,07 ug/l. Toți pacienții au avut un scor al statusului de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG PS) de 0 sau 1 la înrolarea în studiu. Toți pacienții care nu fuseseră supuși anterior orihectomiei au continuat terapia de deprivare androgenică preexistentă cu un analog al GnRH.



**Tabel nr. 1: Rezumatul caracteristicilor demografice și la momentul inițial în Cohorta 1 (BRCA) din studiul MAGNITUDE**

	<b>Total N=225 n (%)</b>
<b>Age (years)</b>	
< 65	76 (33.8)
≥ 65-74	96 (42.7)
≥ 75	53 (23.6)
Median	68.0
Range	43-100
<b>Race</b>	
Caucasian	162 (72.0)
Asian	38 (16.9)
Black	3 (1.3)
Unknown	22 (9.8)
<b>Stratification factors</b>	
Past taxane-based chemotherapy exposure	55 (24.4)
Past AR-targeted therapy exposure	11 (4.9)
Prior AAP use	59 (26.2)
<b>Baseline disease characteristics</b>	
Gleason score ≥ 8	155 (69.2)
Bone involvement	192 (85.3)
Visceral disease (liver, lung, adrenal gland, other)	48 (21.3)
Metastasis stage at initial diagnosis (M1)	120 (53.3)
Median time from initial diagnosis to randomization (years)	2.26
Median time from mCRPC to first dose (years)	0.27
BPI-SF pain score at baseline (last score before first dose)	
0	114 (50.7)
1 to 3	91 (40.4)
> 3	20 (8.9)

Sursa: RCP AKEEGA, 2023

A fost observată o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresie radiologică (SFPr) evaluată prin BICR în cadrul analizei primare pentru pacienți BRCA tratați cu niraparib plus AAP, comparativ cu pacienți BRCA tratați cu placebo plus AAP. Rezultatele privind eficacitatea la populația BRCA sunt prezentate în tabelul următor.

**Tabel nr. 2 Rezultatele privind eficacitatea la populația BRCA din studiul MAGNITUDE**

<b>Endpoints</b>	<b>Akeega (N=113)</b>	<b>Placebo (N=112)</b>
<b>Radiographic Progression-free Survival<sup>1</sup></b>		
Event of disease progression or death (%)	45 (39.8%)	64 (57.1%)
Median, months (95% CI)	16.6 (13.9, NE)	10.9 (8.3, 13.8)
Hazard Ratio (95% CI)	0.533 (0.361, 0.789)	
p-value	0.0014	
<b>Overall Survival<sup>2</sup></b>		
Hazard Ratio (95% CI)	0.881 (0.582, 1.335)	

<sup>1</sup> Primary analysis/Interim analysis (data cut-off: 08OCT2021), with 18.6 months median follow-up

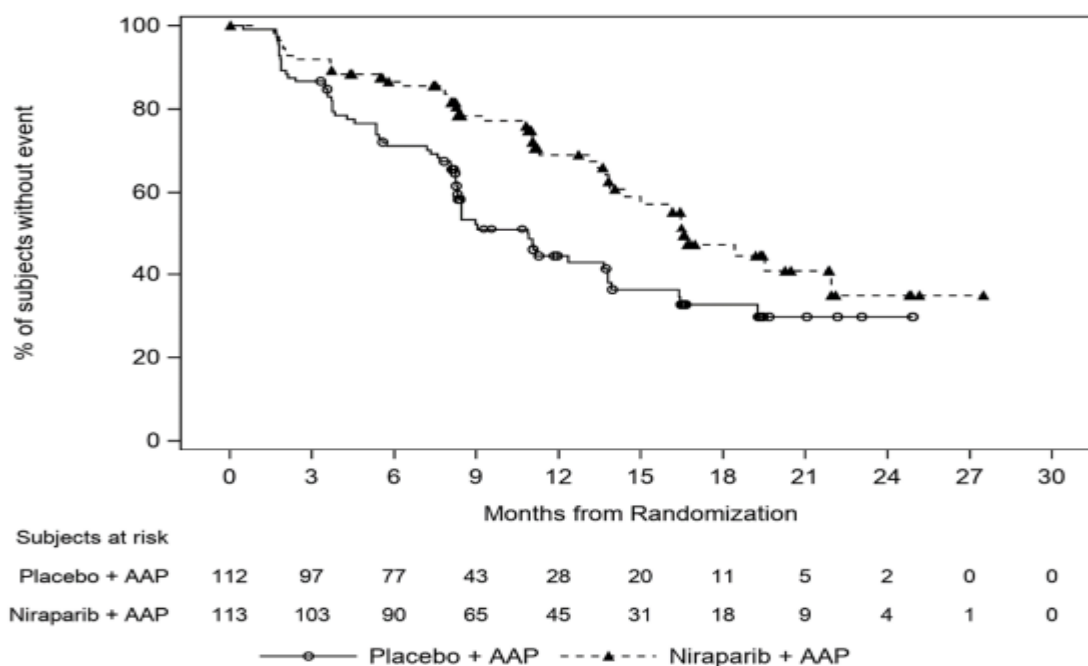
<sup>2</sup> Interim analysis 2 (data cut-off: 17JUN2022), with 26.8 months median follow-up

NE = Not estimable

Sursa: RCP AKEEGA, 2023

Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii radiologice la populația BRCA evaluată prin BICR este prezentată în figura următoare.

**Figure 1: Kaplan-Meier Plot of BICR assessed radiologic progression-free survival in the BRCA population (MAGNITUDE, primary analysis)**



Sursa: RCP AKEEGA, 2023

Profilul de siguranță globală al Akeega se bazează pe date obținute la cohorta 1 dintr-un studiu de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, numit MAGNITUDE (N = 212).

Cele mai frecvente evenimente adverse de toate gradele apărute la mai mult de 10% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP au fost: anemie (50,0%), hipertensiune arterială (33,0%), constipația (33,0%), fatigabilitate (29,7%), greață (24,5%), trombocitopenie (23,1%), dispnee (17,9%), durere de spate (17,0%), apetit alimentar scăzut (15,6%), neutropenie (15,1%), artralgie (15,1%), vărsături (14,6%), hipopotasemie (13,7%), amețea (12,7%), insomnie (11,3%), hiperglicemie (11,8%) și infecție a tractului respirator (10,4%).

Evenimentele adverse de grad 3-4 cel mai frecvent observate au fost: anemie (30,2%), hipertensiune arterială (15,6%), trombocitopenie (7,5%), neutropenie (6,6%) și concentrație crescută de fosfatază alcalină în sânge (5,7%).

Cele mai frecvente reacții adverse ce pot fi atribuite niraparib (o componentă a Akeega) sunt toxicitățile hematologice (anemie, trombocitopenie și neutropenie), inclusiv rezultate în afara valorilor normale la analizele de laborator. Aceste toxicități au apărut în general în primele două luni de tratament, incidența lor scăzând în timp.

În studiul MAGNITUDE și în alte studii referitoare la Akeega, următorii parametri hematologici au reprezentat criteriile de includere: numărul absolut de neutrofile (NAN)  $\geq 1\ 500$  de celule/ $\mu$ l; trombocite  $\geq 100\ 000$  de celule/ $\mu$ l și



hemoglobină  $\geq 9$  g/dl. Evenimentele adverse hematologice au fost abordate prin monitorizare cu ajutorul testelor de laborator și modificări ale dozei.

Anemia a fost cel mai frecvent eveniment advers (50,0%) și evenimentul de grad 3-4 cel mai frecvent observat (30,2%) în studiul MAGNITUDE. Anemia a părut în faza incipientă a terapiei (mediană a intervalului de timp până la debut de 59 de zile).

În studiul MAGNITUDE, la 22,6% dintre pacienți a fost întreruptă administrarea dozei, iar la 13,7% dintre pacienți doza a fost redusă. La douăzeci și șapte la sută dintre pacienți s-a administrat cel puțin o transfuzie din cauza anemiei. Anemia a cauzat oprirea tratamentului la un număr relativ mic de pacienți (2,4%).

În studiul MAGNITUDE, la 23,1% dintre pacienți a fost raportată trombocitopenie, în timp ce 7,5% dintre pacienți au prezentat trombocitopenie de grad 3-4. Mediana intervalului de timp de la prima doză până la primul debut a fost de 56 de zile.

În studiul MAGNITUDE, trombocitopenia a fost abordată prin modificarea dozei (întreruperea administrării la 10,8% și scădere la 2,8%) și transfuzie de trombocite (2,4%) acolo unde a fost necesar. La 0,5% dintre pacienți tratamentul a fost oprit. În studiul MAGNITUDE, 1,4% dintre pacienți au prezentat un eveniment de sângerare care nu le-a pus viața în pericol.

În studiul MAGNITUDE, 15,1% dintre pacienți au prezentat neutropenie, la 6,6% dintre pacienți a fost raportată neutropenie de grad 3-4. Mediana intervalului de timp de la prima doză până la primul caz de neutropenie raportat a fost de 54 de zile. Neutropenia a condus la întreruperea tratamentului la 6,6% dintre pacienți și la reducerea dozei la 1,4% dintre pacienți. Nu au existat cazuri de oprire a tratamentului din cauza neutropeniei. În studiul MAGNITUDE, 0,9% dintre pacienți au prezentat o infecție concomitentă.

Hipertensiunea arterială este o reacție adversă indusă de ambele componente ale Akeega, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată [valori ale tensiunii arteriale (TA) sistolice persistent  $\geq 160$  mmHg sau valori ale tensiunii arteriale diastolice persistent  $\geq 100$  mmHg] au fost excluși din toate studiile referitoare la terapia combinată. Hipertensiunea arterială a fost raportată la 33% dintre pacienți, dintre care 15,6% au avut hipertensiune de grad  $\geq 3$ . Mediana intervalului de timp până la debutul hipertensiunii arteriale a fost de 60,5 zile. Hipertensiunea arterială a fost abordată prin administrarea de medicamente adjuvante.

Pacienții trebuie să aibă tensiunea arterială controlată înainte de inițierea tratamentului cu Akeega și tensiunea arterială trebuie monitorizată în timpul tratamentului.

În studiul MAGNITUDE, incidența evenimentelor adverse de tulburare cardiacă (toate gradele) induse de tratament a fost similară în ambele brațe de tratament, exceptând categoria aritmie, unde evenimentele adverse au fost observate la 13,7% dintre pacienți din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 7,6% dintre pacienți din brațul de tratament cu placebo plus AAP. Frecvența mai mare a aritmiilor a fost determinată în mare parte de evenimentele de grad redus, respectiv de palpitații, tahicardii și aritmii atriale.

Mediana intervalului de timp până la debutul evenimentelor de aritmie a fost de 105 zile în brațul de tratament cu niraparib plus AAP și de 262 de zile în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Evenimentele de aritmie s-au remis la 62% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 63% dintre pacienții din brațul de tratament cu placebo plus AAP.

Incidența cazurilor de insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență cardiacă congestivă a fost de 2,4% în brațul de tratament cu niraparib, comparativ cu 1,9% în brațul de tratament cu placebo plus AAP.

Mediana intervalului de timp până la debutul evenimentelor adverse de interes special (EAIS) constând în insuficiență cardiacă a fost de 206 zile în brațul de tratament cu niraparib plus AAP și de 83 de zile în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Evenimentele de insuficiență cardiacă au fost ameliorate la 20% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP și la 25% dintre pacienții din brațul de tratament cu placebo plus AAP.

Termenul grupat de cardiopatie ischemică (incluzând termenii preferați de angină pectorală, infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, angină pectorală instabilă și arterioscleroză a arterei coronare) a apărut la 4,2% dintre pacienții din brațul de tratament cu niraparib plus AAP, comparativ cu 4,3% dintre pacienții din brațul de tratament cu placebo plus AAP. Mediana intervalului de timp până la debutul EAIS constând în boală cardiacă ischemică a fost de 538 zile în brațul de tratament cu niraparib plus AAP și de 257 de zile în brațul de tratament cu placebo plus AAP. Evenimentele de insuficiență cardiacă au fost rezolvate la 78% dintre pacienții din ambele brațe.

Incidența globală a hepatotoxicității în studiul MAGNITUDE a fost similară pentru brațele de tratament cu niraparib plus AAP (12,7%) și cu placebo plus AAP (12,8%). Majoritatea acestor evenimente au fost creșteri de grad redus ale valorilor serice ale aminotransferazelor. Evenimente de grad 3 au apărut la 1,4% dintre pacienți și un eveniment de grad 4 a apărut la un singur pacient (0,5%).

Mediana intervalului de timp până la debutul hepatotoxicității în studiul MAGNITUDE a fost de 34 de zile. Hepatotoxicitatea a fost abordată prin întreruperi ale administrării dozei la 0,9% și prin reducerea dozei la 0,5% dintre pacienți. În studiul MAGNITUDE, 0,5% dintre pacienți au oprit tratamentul din cauza hepatotoxicității.

## **5. Statutul de compensare a DCI în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**

Conform datelor pe care compania le deținea la data depunerii dosarului pentru evaluare de către Ministerul Sănătății și Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România și care au fost declarate în Declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pe indicația respectivă, medicamentul cu DCI Combinații (Niraparibum+Abirateronum) este compensat în 9 țări din UE: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxembourg.

## **6. Costul terapiei**

Comparatorul propus de companie pentru Akeega este reprezentat de Lynparza în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon. Lynparza are DCI Olaparibum, care este listat în P3: Programul național de oncologie din cadrul H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, atât la poziția 102 cât și la poziția 153 (contract cost-volum). Ambele poziții au alocat simbolul „\*\*”, aferent terapilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent tehnologiei cu DCI Olaparibum care vizează cancerul de prostată menționat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este următorul:

### **„C. Cancer de prostată**

**1.a.** Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

**1.b.** Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

**Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)**

#### **I. Criterii de includere**

##### **Pentru indicația prevăzută la pct 1.a**

- vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul
- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou
- stadiu metastatic.
- mutație BRCA1/2 germinală și/sau somatică prezentă
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

##### **Pentru indicația prevăzută la pct. 1.b**

- vârsta peste 18 ani;
  - ECOG 0-1
  - cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei; sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC) cu condiția ca acesta să fi fost cu minim 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison.
  - stadiu metastatic
  - probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- Nota:** pot beneficia de olaparib pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

#### **II. Criterii de excludere/întrerupere**

- Persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni\*)
- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni\*).
- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.\*)
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.



*\*) Medicamentul poate fi inițiat în condiții de siguranță după aceste intervale*

### **III. Durata tratamentului**

*Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă. Tratamentul cu Olaparibum se continuă conform indicației, atâta timp cât există beneficii clinice și nu apar toxicități care să ducă la discontinuare.*

### **IV. Forma de administrare:**

*Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei **doze zilnice totale de 600 mg**.*

*La nevoie doza poate fi redusă la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).*

*Pentru **indicația 1.b**, doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1000 mg de la momentul includerii acestei concentrații în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x 2/zi).*

*Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.*

### **V. Monitorizare:**

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.*
- hemoleucograma și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant - lunar.*

*Nota: pentru indicația 1.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic LO2BX03 pentru DCI Abirateronum)*

**VI. Situații particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.*
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).*
- Status de performanță mai mare decât ECOG 2.*
  - Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).*

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.,.,

Precizăm că medicamentul cu DCI Olaparibum pentru indicația care vizează cancerul de prostată este inclus necondiționat în Listă, conform rapoartelor de evaluare publicate pe site-ul ANMDMR, care sunt accesibile la următoarele link-uri:

[https://www.anm.ro/\\_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/9902\\_2021\\_Lynparza\\_Olaparibum.pdf](https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/9902_2021_Lynparza_Olaparibum.pdf),

[https://www.anm.ro/\\_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/MUTARI/6870\\_2023\\_Olaparib\\_Lynparza.pdf](https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/MUTARI/6870_2023_Olaparib_Lynparza.pdf).



Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, ale HG nr. 720/2008 actualizat și ale OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, SETS consideră că medicamentul cu DCI Olaparibum propus de către companie respectă prevederile legislative pentru a fi considerat un comparator pentru tehnologia Akeega.

### **Costul terapiei cu DCI Olaparibum**

Conform CANAMED, medicamentul Lynparza 150 mg comprimate filmate, este condiționat în cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10.761,80 lei.

Conform CANAMED, medicamentul Abiraterona Mylan 500 mg este condiționat în cutie cu blistere din Al-PVC/PE/PVDC conținând 60 comprimate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2753,10 lei.

Conform CANAMED, medicamentul Prednison Arena 5 mg este condiționat în cutie x 100 blist. Al/PVC x 10 compr., având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 136,05 lei.

Conform RCP Lynparza „doza recomandată de Lynparza (...) în asociere cu alte medicamente este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu abirateronă pentru tratamentul pacienților cu CPRCm, doza de abirateronă este de 1000 mg pe cale orală, o dată pe zi. Abiraterona trebuie administrată împreună cu prednison sau prednisolon 5 mg pe cale orală de două ori pe zi. Vă rugăm să consultați informațiile complete despre medicamentul abirateronă,,.

Costul terapiei cu Lynparza timp de 1 an de zile este 280.575,5 lei (365 zile x 4cp/zi x 10.761,80 lei/ 56 cp).

Costul terapiei cu abirateronă timp de 1 an de zile este 33.496,05 lei (365 zile x 2cp/zi x 2753,10 lei/60 cp).

Costul terapiei cu prednison timp de 1 an de zile este 99,31 lei (365 zile x 2cp/zi x 136,05 lei/1000 cp).

**Costul anual al terapiei de asociere Lynparza + abirateronă + prednison este 314.170,86 lei.**

### **Costul terapiei cu DCI Combinații (Niraparibum+Abirateronum)**

Costul anual al terapiei de asociere cu Akeega este 323.163,7 lei (365 zile x 2 cp x 442,69 lei).

Costul terapiei cu prednison timp de 1 an de zile este 99,31 lei (365 zile x 2cp/zi x 136,05 lei/1000 cp).

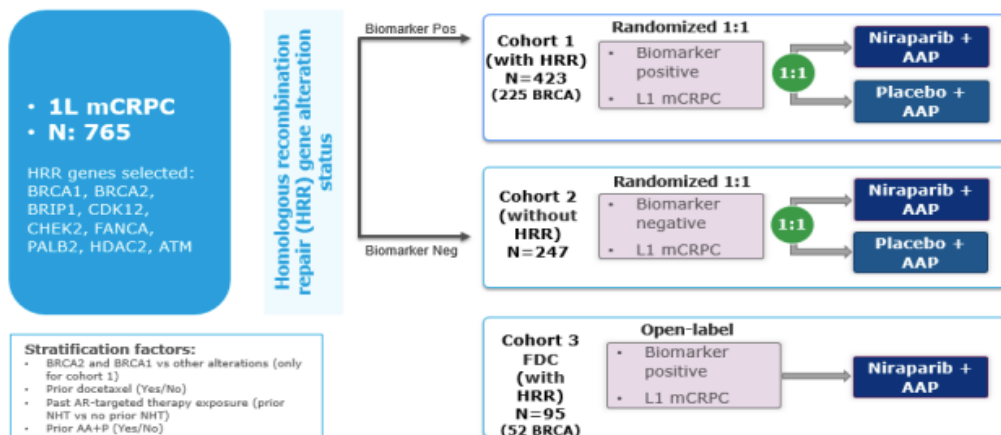
**Costul anual al terapiei de asociere Akeega + prednison este 323.263,01 lei.**

**Impactul bugetar este + 2,89%.**

## **7. Evaluări internaționale**

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

Raportul de evaluare a medicamentului Akeega pentru indicația menționată la punctul 1.9, a fost publicat pe site-ul HAS la data de 8 decembrie 2023. Datat 25 octombrie 2023, raportul Comisiei pentru Transparență prezintă un **beneficiu terapeutic important** pentru tehnologia Akeega. Rezultatele studiului Magnitude au fost analizate de către experții francezi. Design-ul studiului este prezentat în figura următoare.



Rezultatele acestui studiu sunt prezentate la secțiunea Eficacitate și Siguranță din cadrul acestui raport.

Comparatori validați pentru tehnologia Akeega au fost:

- abiraterona
- enzalutamida
- docetaxel.

Luând în considerare următoarele aspecte:

- severitatea bolii și incidența acesteia,
- nevoia medicală insuficient acoperită,
- răspunsul parțial la nevoia identificată, cu :
  - un impact suplimentar asupra morbidității prin creșterea supraviețuirii fără progresie radiologică determinat de tehnologia Akeega comparativ cu abiraterona,
  - lipsa de impact demonstrată asupra mortalității,
  - absența unui impact demonstrat asupra calității vieții,
  - absența unei presupuse simplificări a căii de îngrijire prin administrarea Akeega (niraparib/ acetat de abiraterone);

Comisia pentru Transparență a estimat că tehnologia Akeega (niraparib/ acetat de abiraterone) nu va produce niciun impact suplimentar asupra sănătății publice.

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

Pe site-ul Institutului național de excelență în sănătate și îngrijiri medicale din Marea Britanie nu este publicat raportul de evaluare a tehnologiei Akeega.

### **7.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)**

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția nu este publicat raportul de evaluare a tehnologiei Akeega.



#### 7.4.1. ETM bazată pe cost-eficacitate -IQWIG

IQWIG, autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Akeega pentru indicația amintită la punctul 1.9. datat 9 Februarie 2024.

Concluzia acestui raport a fost următoarea:

- pentru categoria de pacienți adulți cu carcinom de prostată rezistent la castrare, stadiu metastatic și mutații BRCA1/2 (la germeni și/sau somatici), naivi la tratamentul pentru mCRPC, la care chimioterapia nu indicată clinic și la care nu s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de taxan - **există un indiciu de beneficiu adițional considerabil.**
- pentru categoria de pacienți adulți cu carcinom de prostată rezistent la castrare, stadiu metastatic și mutații BRCA1/2 (la germeni și/sau somatici), naivi la tratamentul pentru mCRPC, la care chimioterapia nu indicată clinic și la care s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de taxan – **nu există un beneficiu adițional.**
- pentru categoria de pacienți adulți cu carcinom de prostată rezistent la castrare, stadiu metastatic și mutații BRCA1/2 (la germeni și/sau somatici), pretratați pentru mCRPC, la care chimioterapia nu indicată clinic – **nu există un beneficiu terapeutic adițional.**
- G-BA va decide dacă există **un beneficiu terapeutic adițional aferent tehnologiei Akeega.**

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, G-BA a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Akeega pentru indicația amintită la punctul 1.9. Raportul este datat 2 mai 2024. Rezultatele studiului Magnitude sunt prezentate succint în cadrul acestui document.

Experții germani au identificat 2 populații de pacienți incluse în indicația aprobată centralizat pentru Akeega.

Acestea sunt reprezentate de:

- pacienți adulți cu carcinom de prostată rezistent la castrare stadiu metastatic și mutații BRCA1/2 (la germeni și/sau somatici), la care chimioterapia nu indicată clinic și care nu au primit în prealabil terapia aferentă stadiului metastatic, rezistent la castrare.
- pacienți adulți cu carcinom de prostată rezistent la castrare stadiu metastatic și mutații BRCA1/2 (la germeni și/sau somatici), la care chimioterapia nu indicată clinic și care au primit în prealabil terapie aferentă stadiului metastatic, rezistent la castrare.

Medicamentele comparator pentru Akeega, validate de către experții germani menționate în acest raport sunt:

- abirateronă în asociere cu prednison sau prednisolon – pentru prima și a doua populație de pacienți
- enzalutamidă– pentru prima și a doua populație de pacienți
- olaparib monoterapie - pentru prima și a doua populație de pacienți
- olaparib + abirateronă + prednison sau prednisolon - pentru prima populație de pacienți

Concluzia acestui raport privind amploarea și probabilitatea existenței unui beneficiu adițional este:

- pentru prima populație de pacienți există dovada unui beneficiu suplimentar considerabil pentru tehnologia Akeega,
- pentru a doua populație de pacienți nu există dovada unui beneficiu suplimentar pentru tehnologia Akeega.

## 8. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	15
National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	15
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
Costul terapiei: impact bugetar neutru	15
<b>Total: 65 de puncte</b>	

## 9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Combinații (Niraparibum + Abirateronum)** pentru indicația terapeutică „în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie,, cu adresabilitate către populația de pacienți din raportul G-BA pentru care există beneficiu adițional dovedit, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, programul P3: Programul național de oncologie.

## 10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Combinații (Niraparibum + Abirateronum)** pentru indicația terapeutică „în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastazat rezistent la castrare (mCRPC) și mutații la nivelul genei BRCA ½ (germinale și/sau somatice), care nu au indicație clinică de chimioterapie,, cu adresabilitate către populația de pacienți din raportul G-BA pentru care există beneficiu adițional dovedit.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Akeega
2. EPAR AKEEGA
3. AVIZ HAS, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20240\\_AKEEGA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20240.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20240_AKEEGA_PIC_EI_AvisDef_CT20240.pdf)
4. Aviz IQWiG, [https://www.iqwig.de/download/a23-107\\_niraparib-abiraterone-acetate\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-107_niraparib-abiraterone-acetate_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)



5. Aviz G-BA, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6588/2024-05-02\\_AM-RL-XII\\_Niraparib\\_Abirateronacetat\\_D-998\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6588/2024-05-02_AM-RL-XII_Niraparib_Abirateronacetat_D-998_BAnz.pdf)

6. Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului

7. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare

8. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare

9. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare

10. ESMO 2020, Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

11. ESMO 2023, Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents

Raport finalizat în data de 26.09.2024.

**DIRECTOR GENERAL DGIF**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**