

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OLAPARIBUM

INDICAȚIE: *în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel*

Data depunerii dosarului

21.05.2025

Numărul dosarului

34279

PUNCTAJ:62

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: OLAPARIBUM

1.2. DC: Lynparza 100 mg comprimate filmate

Lynparza 150 mg comprimate filmate

Cod ATC: L01XX46

1.3 Data eliberării primei APP: 16 decembrie 2014

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate (comprimate)
Concentrație	100 mg 150 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (100 mg) cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (150 mg)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 601/27.06.2025:

Medicament	LYNPARZA 100 mg comprimate filmate	LYNPARZA 150 mg comprimate filmate
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7150,49 lei	10690, 13 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	127,69 lei	190,90 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Cancer endometrial

Lynparza în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Doze

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

Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau 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. Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

Lynparza în asociere cu durvalumab

Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu durvalumab ca tratament de întreținere la pacientele cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, doza de durvalumab este 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 31 și 50 ml/min), doza recomandată de Lynparza este de 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg). Lynparza poate fi administrat la pacienți cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 51-80 ml/min) fără modificarea dozei. Lynparza nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți. Lynparza poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică

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

Pacienți aparținând altei rase decât celei albe

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

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

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI OLAPARIBUM și DC Lynparza 100 mg comprimate filmate, DC Lynparza 150 mg comprimate filmate pentru indicația *“Lynparza în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la paciențele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”*.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 15 Ianuarie 2025, emis în urma evaluării medicamentului Lynparza, a acordat un **beneficiu terapeutic important** pentru indicația *Lynparza în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la paciențele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel*.

Locul în strategia terapeutică: Imfinzi în asociere cu carboplatină și paclitaxel în faza de inducție, urmat de tratament de întreținere cu Imfinzi în asociere cu Lynparza (olaparib), reprezintă un tratament de primă linie pentru paciențele adulte cu cancer endometrial avansat nou diagnosticat sau recurent, cu status tumoral pMMR.

Având în vedere următoarele aspecte:

- demonstrarea superiorității în studiul de fază III DUO-E a tratamentului cu durvalumab în asociere cu chimioterapia pe bază de paclitaxel și carboplatină în faza de inducție, urmată de tratament de întreținere cu durvalumab în asociere cu olaparib, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie radiologică în populația ITT, cu o valoare HR = 0,55 (ÎI 95% = [0,43; 0,69]), $p < 0,0001$. Supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 15,1 luni (IC95% = [12,6; 20,17]) în grupul durvalumab + olaparib față de 9,6 luni (IC95% = [9,0; 9,9]) în grupul de control, ceea ce reprezintă o diferență absolută de 5,5 luni.

și în ciuda următoarelor limite:

- absența unei demonstrații a superiorității tratamentului cu durvalumab în asociere cu chimioterapia pe bază de paclitaxel și carboplatină în faza de inducție, urmat de tratament de întreținere cu durvalumab în asociere cu olaparib, în ceea ce privește de supraviețuirea globală, în populația ITT (care include 80 % dintre paciente cu status tumoral pMMR/MSS (Microsatellite Stable)), evaluată printr-o analiză intermediară;
- absența analizei supraviețuirii globale pentru subgrupul de paciente cu status tumoral pMMR/MSS, conform protocolului studiului DUO-E;
- absența până în prezent a datelor comparative robuste care să justifice aportul terapeutic al tratamentului cu olaparib în faza de întreținere și în asociere cu durvalumab după o fază de inducție cu chimioterapie pe bază de carboplatină și paclitaxel în asociere cu durvalumab;
- datele prezentate, provenind dintr-o comparație indirectă între studiul RUBY (studiul pivotal al medicamentului JEMPERLI (dostarlimab)) și studiul DUO-E (studiul pivotal al asocierii IMFINZI (durvalumab) cu LYNPARZA (olaparib)), nu permit o mai bună poziționare a acestei secvențe de tratamente în raport cu dostarlimab în asociere cu chimioterapie, urmată de dostarlimab în monoterapie, din cauza unor limitări metodologice care fac dificilă interpretarea rezultatelor;
- un nivel crescut de toxicitate comparativ cu alte grupuri în ceea ce privește reacțiile adverse de gradul 3 sau 4, care sunt raportate la aproximativ 2/3 dintre paciente (în principal anemie și neutropenie, dar și sincope și tulburări digestive);
- lipsa unei concluzii formale privind calitatea vieții (criteriu exploratoriu),

Comisia consideră că medicamentele LYNPARZA și IMFINZI oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu asocierea de carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer endometrial avansat nou diagnosticat sau recurent, cu status tumoral pMMR.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

La data prezentei evaluări, pe site-ul Nice nu este publicat un raport de evaluare pentru medicamentul Lynparza pentru indicația de la punctul 1.9. Este disponibil proiectul final al ghidului, dar acesta încă nu a fost adoptat.

SMC - Scottish Medical Consortium

La data prezentei evaluări, pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare pentru medicamentul Lynparza pentru indicația de la punctul 1.9.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Raportul de evaluare A24-88/28.11.2024 a analizat beneficiul adițional al terapiei cu olaparib în asociere cu durvalumab ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Concluzia raportului a fost că beneficiul terapeutic adițional al terapiei cu olaparib în asociere cu durvalumab, pentru indicația menționată anterior, față de terapia de comparație adecvată reprezentată de asocierea carboplatină și paclitaxel, urmată de supraveghere activă a pacienților, nu a fost dovedit. Studiul DUO-E, care reprezintă o întreagă strategie terapeutică, este inadecvat pentru a trage concluzii privind evaluarea beneficiului adițional al terapiei administrate în faza de menținere, reprezentată de olaparib în asociere cu durvalumab.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 20 februarie 2025, G-BA a emis o decizie privind beneficiul terapeutic adițional al terapiei cu olaparib în asociere cu durvalumab ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Conform deciziei adoptate, pentru pacienții adulți cu carcinom endometrial primar avansat (stadiul III sau IV) sau recidivat, cu status tumoral pMMR, care:

- nu au primit anterior tratament sistemic pentru boala primară avansată, ca terapie postoperatorie sau adjuvantă,
- nu au beneficiat de chimioterapie pentru tratamentul recidivei,

- **pentru pacienții cu boală avansată nou diagnosticată, a fost demonstrat un beneficiu adițional considerabil** al terapiei de menținere cu olaparib în asociere cu durvalumab, după tratamentul de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, **față de terapia de comparație adecvată reprezentată de asocierea carboplatină și paclitaxel, urmată de supravegherea activă a pacienților;**

- **pentru pacienții cu boală recurentă, beneficiul terapeutic adițional nu a fost dovedit**, față de terapia de comparație adecvată reprezentată de asocierea carboplatină și paclitaxel, urmată de supravegherea activă a pacienților.

Pentru această evaluare, G-BA a luat în considerare întreaga strategie terapeutică definită în indicația aprobată pentru medicamentul evaluat, adică, terapia de inițiere: durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmată de terapia de menținere: olaparib în asociere cu durvalumab.

3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Lynparza este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **6 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Germania, Grecia, Luxemburg, Slovenia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Cancerul endometrial reprezintă a doua cea mai frecventă malignitate ginecologică la nivel mondial și prima ca frecvență în țările dezvoltate, cu peste 417.000 de cazuri noi și 97.000 de decese estimate la nivelul anului 2020. Incidența cancerului endometrial a fost în creștere la nivel global în ultimele două decenii și se preconizează că această tendință va continua și în următorii 15 ani, creșterea fiind atribuită parțial prevalenței crescute a obezității și scăderii ratelor de fertilitate.

Principalul factor de risc pentru dezvoltarea cancerului endometrial este reprezentat de expunerea la niveluri crescute de estrogen ne-contrabalansat, asociat cu obezitatea, diabetul, utilizarea de tamoxifen și cu factori reproductivi (menarhă timpurie, menopauză tardivă și nuliparitate). Îmbătrânirea populației poate juca, de asemenea, un rol în creșterea incidenței bolii.

Factori genetici, precum sindromul Lynch, sindromul Cowden și variantele patogene ale genelor BRCA1 și BRCA2, sunt de asemenea asociați cu un risc crescut de apariție a bolii.

Tumorile endometriale au fost clasificate în funcție de caracteristicile histopatologice în tumori de tip I și tumori de tip II, cu implicații prognostice. Tumorile de tip I reprezintă aproximativ 65% dintre cazuri și includ carcinoame endometrioide induse de estrogen, care sunt asociate cu un prognostic favorabil. Tumorile de tip II sunt reprezentate de histologii de grad înalt, clinic agresive, incluzând carcinoame seroase, cu celule clare, nediferențiate și carcinosarcoame, fiind asociate cu un prognostic rezervat.

În anul 2013, Rețeaua de Cercetare The Cancer Genome Atlas (TCGA) a propus o clasificare moleculară care a clasificat cancerul endometrial în patru subtipuri moleculare, fiecare cu un prognostic distinct:

1. POLE-ultramutat (POLEmut) - asociat cu histologie endometrioidă și un prognostic excelent;
2. MSI-hipermutat - caracterizat prin instabilitate microsatelitară (MSI), histologie endometrioidă și un prognostic intermediar;
3. cu număr mare de copii (copy-number high) - asociat cu modificări somatice frecvente ale numărului de copii, mutații TP53, histologie seroasă și endometrioidă de tip seros, cu prognostic nefavorabil;
4. cu număr mic de copii (copy-number low) - stabil din punct de vedere microsatelitar (MSS), asociat cu histologie endometrioidă de grad scăzut, cu prognostic intermediar.

Pentru a crește aplicabilitatea clinică a acestei clasificări, a fost dezvoltată o variantă bazată pe imunohistochimie (IHC), care include patru subtipuri corelate cu TCGA:

1. mutant de polimerază epsilon a ADN-ului (POLE-mut);
2. deficiență a proteinelor de reparare a nepotrivirilor (dMMR);
3. exprimare anormală a proteinei p53 (p53abn);

4. fără profil molecular specific (NSMP).

Începând cu anul 2022, Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă ca toate cancerele endometriale, indiferent de tipul histologic, să fie clasificate molecular prin colorare IHC pentru p53 și proteinele MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), în combinație cu secvențierea țintită a tumorii (analiza hotspot-urilor POLE).

Cancerul endometrial se prezintă cel mai frecvent prin sângerare după menopauză, iar vârsta mediană la momentul diagnosticării este de 61 de ani. Majoritatea pacientelor sunt diagnosticate într-un stadiu incipient (stadiul FIGO I sau II), când prognosticul este mai bun, cu rate de supraviețuire la 5 ani cuprinse între 74% și 91%. Pentru pacientele diagnosticate într-un stadiu avansat, ratele de supraviețuire la 5 ani variază de la 50% la 66% pentru stadiul III și de la 20% la 26% pentru stadiul IV. Prognosticul pentru pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent depinde de localizarea și extensia recidivei, dimensiunea tumorii, de istoricul de radioterapie, intervalul fără recidivă și subtipul histologic tumoral.

Aproximativ 15% dintre pacientele cu cancer endometrial prezintă stadiu avansat la diagnostic, în timp ce cancerul endometrial metastatic primar reprezintă mai puțin de 10% din totalul diagnosticurilor de cancer endometrial. Conform clasificării FIGO din 2018, cancerul endometrial metastatic primar este definit ca boală în stadiul IVb, având un prognostic nefavorabil, cu o supraviețuire maximă raportată de aproximativ 15 luni.

La pacientele cu cancer endometrial, riscul de recidivă este de aproximativ 10-15% în stadiile incipiente ale bolii și până la 40–70% în stadiile avansate FIGO. Majoritatea recidivelor apar în primii 3 ani de la diagnostic, 64% survenind în primii 2 ani și 87% în decurs de 3 ani. Supraviețuirea mediană a pacientelor cu recidivă de cancer endometrial incluse în studii clinice este rar mai mare de 12 luni. Intervalul de timp până la recidivă după intervenția chirurgicală primară și numărul de situri de recidivă reprezintă factori prognostici independenți pentru supraviețuirea post-recidivă.

În contextul bolii avansate sau recurente, efectuarea testărilor moleculare și a biomarkerilor tumoralii specifici este recomandată de ghidurile internaționale și reprezintă o etapă esențială în algoritmul de stadializare și decizie terapeutică.

Management

Pacientele cu cancer endometrial avansat (stadiile III/IV) sau recurent pot beneficia de o combinație de tratament chirurgical, radioterapie și terapie sistemică, în funcție de extinderea bolii și de practicile locale.

Pentru pacientele aflate în stadiile III și IVA fără boală reziduală postoperator, boala este considerată cu risc oncologic înalt, iar chimioterapia adjuvantă cu carboplatină și paclitaxel reprezintă standardul terapeutic, putând fi administrată singură sau în asociere secvențială/concomitentă cu radioterapie.

Standardul terapeutic de primă linie pentru pacientele cu boală reziduală după intervenția chirurgicală în stadiile III sau IVA, boală în stadiul IVB, sau boală recurentă, constă în administrarea chimioterapiei pe bază de platină, de preferat asocierea carboplatină + paclitaxel.

Datele provenite din studii clinice au evaluat adăugarea inhibitorilor punctelor de control imun - pembrolizumab sau dostarlimab - la chimioterapia standard, urmată de terapie de menținere în monoterapie cu același agent imunoterapic. Aceste studii (NRG-GY018 [NCT03914612]; RUBY [NCT03981796]) au demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic ale supraviețuirii fără progresie a bolii comparativ cu regimul chimioterapic, în tratamentul de primă linie al pacientelor cu cancer endometrial avansat sau recurent.

Studiul clinic NRG-GY018 de fază III, randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, a evaluat eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel și carboplatină ca tratament de primă linie la pacientele cu carcinom endometrial avansat sau recurent, inclusiv la cele cu tumori dMMR și pMMR.

Rezultatele au evidențiat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresie a bolii comparativ cu chimioterapia standard, independent de statusul mismatch repair (MMR) (la pacientele cu deficiență MMR (dMMR): HR 0.30; IC 95%: 0.19–0.48; la pacientele cu MMR intact (pMMR): HR 0.54; IC 95%: 0.41–0.71).

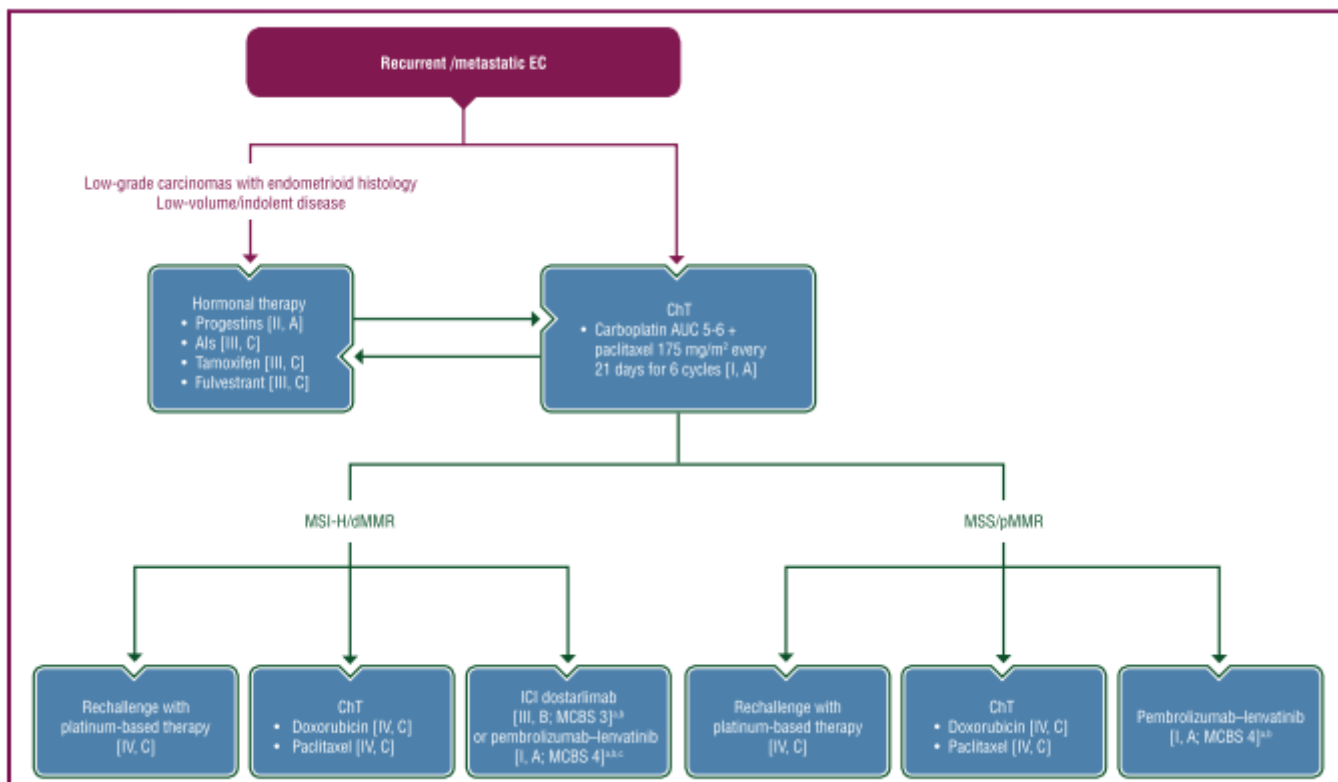
Studiul a inclus 816 paciente randomizate, iar obiectivele secundare au inclus supraviețuirea globală, rata de răspuns obiectiv, durata răspunsului și profilul de siguranță.

Protocolul terapeutic a constatat în administrarea de pembrolizumab în asociere cu chimioterapie (carboplatină + paclitaxel) la intervale de 3 săptămâni timp de 6 cicluri, urmată de pembrolizumab în monoterapie la intervale de 6 săptămâni, timp de până la 14 cicluri. Grupului de control i s-a administrat placebo + chimioterapie standard.

Partea 1 a studiului de fază III RUBY (NCT03981796) a evaluat eficacitatea și siguranța dostarlimab ca tratament de primă linie, în asociere cu chimioterapie standard (carboplatină + paclitaxel) urmată de dostarlimab în monoterapie, comparativ cu placebo + chimioterapie urmată de placebo, la paciente cu cancer endometrial avansat sau recurent. Rezultatele au demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie a bolii în subgrupul predefinit cu MSI-H/dMMR (HR 0.28; IC 95%: 0.16-0.50 și în populația generală ITT (HR 0.64; IC 95%: 0.51–0.80). Pe baza acestor date pozitive, dostarlimab a primit aprobare în Uniunea Europeană pentru tratamentul pacientelor cu cancer endometrial primar avansat sau recurent cu status tumoral dMMR/MSI-H.

Pentru pacientele care progresează după chimioterapie pe bază de platină, pembrolizumab (ca monoterapie sau în combinație cu lenvatinib) și dostarlimab sunt aprobate și recomandate de ghidurile NCCN și ESMO ca opțiuni terapeutice de linie a doua, în special la pacientele care nu dispun de alternative terapeutice satisfăcătoare. Alegerea tratamentului este ghidată în principal de statusul molecular dMMR sau pMMR.

Figura 1. Cancerul endometrial metastatic (ESMO 2022).



Există o nevoie ridicată de opțiuni terapeutice noi pentru tratamentul cancerului endometrial avansat sau recurent. Pentru pacientele diagnosticate cu cancer endometrial avansat, ratele de supraviețuire la 5 ani variază de la 50% la 66% pentru boala în stadiul III și de la 20% la 26% pentru boala în stadiul IV. Puține paciente primesc terapie de linia a doua, iar rata scăzută de supraviețuire pentru cancerul endometrial avansat se datorează în mare parte opțiunilor limitate de tratament disponibile după chimioterapia de primă linie.

Pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent care recidivează după tratamentul primar au opțiuni limitate și un prognostic rezervat. Majoritatea pacientelor vor progresa fie în timpul chimioterapiei, fie după finalizarea acesteia, ceea ce evidențiază necesitatea unor opțiuni suplimentare de tratament în prima linie pentru a îmbunătăți rezultatele și a amâna inițierea tratamentului de linia a doua. Pentru acele paciente cu cancer endometrial avansat sau recurent care răspund la chimioterapia pe bază de platină, există un interval neacoperit între finalizarea chimioterapiei și momentul recurenței bolii. Pacientele cu cancer endometrial avansat (stadiul III/IV) sau recurent pot primi o combinație de intervenție chirurgicală, radioterapie și terapie sistemică, în funcție de extinderea bolii și de practicile locale. Pacientele cu boală în stadiul III și IVA fără tumoră reziduală după intervenția chirurgicală sunt considerate a avea cancer endometrial cu risc ridicat și primesc, în general, chimioterapie adjuvantă cu carboplatină și paclitaxel, care poate fi administrată concomitent sau secvențial cu radioterapia.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2024)5872 (final)/12.08.2024 de modificare a autorizației de comercializare a medicamentului Lynparza – Olaparib acordată prin Decizia C(2014)10083(final), acesta a fost autorizat pentru indicația:

Lynparza în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel.

Această indicație a fost aprobată pe baza rezultatelor studiului DUO-E, un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, care a evaluat eficacitatea și siguranța durvalumab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină (paclitaxel + carboplatină), urmată de tratament de întreținere cu durvalumab cu sau fără olaparib, la pacientele cu cancer endometrial avansat nou diagnosticat sau recurent.

Olaparib este un inhibitor potent al enzimelor poli (ADP-riboză) de tip polimerază (PARP-1, PARP-2, și PARP-3) la om și s-a dovedit că inhibă in vitro creșterea unor linii celulare selectate și in vivo creșterea tumorală, ca tratament unic sau în combinație cu alte chimioterapice bine cunoscute sau cu un agent hormonal nou (AHN).

Tratamentul de întreținere de primă linie în cancerul endometrial în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (pMMR)

Studiul DUO-E

DUO-E a fost un studiu de fază III, randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, cu chimioterapie pe bază de platină în asociere cu durvalumab ca tratament de primă linie, urmată de durvalumab în asociere sau nu cu olaparib la paciente cu cancer endometrial în stadiu avansat sau recidivat. Pacientele trebuiau să prezinte cancer endometrial într-una din următoarele categorii: cancer nou diagnosticat în stadiul III (boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1 după intervenție chirurgicală sau biopsie în scop diagnostic), cancer nou diagnosticat în stadiul IV (cu sau fără prezența bolii după intervenție chirurgicală sau biopsie în scop diagnostic) sau recidivat (boală măsurabilă sau leziuni non-măsurabile conform criteriilor RECIST 1.1), cu potențial redus de curabilitate doar prin intervenție chirurgicală sau în asociere cu alt tip de intervenție. În cazul pacientelor cu boală în stadiu recidivat, a fost permis tratamentul anterior cu chimioterapie doar dacă a fost utilizat în context adjuvant și timpul de la data ultimei doze de chimioterapie până la data apariției recidivei a fost de cel puțin 12 luni. Studiul a inclus paciente cu carcinom epitelial endometrial cu orice histologie cunoscută, inclusiv carcinosarcom. Pacientele cu sarcom endometrial au fost excluse.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (MMR) la nivelul țesutului tumoral (competență versus deficiență), statusul bolii (recidivat versus nou

diagnosticat) și regiunea geografică (Asia versus restul continentelor). Pacientele au fost randomizate în raport 1:1:1 în unul din următoarele brațe de tratament:

- Chimioterapie pe bază de platină: chimioterapie cu medicamente pe bază de platină (paclitaxel și carboplatină) administrată la interval de 3 săptămâni pentru maxim 6 cicluri, cu durvalumab placebo la interval de 3 săptămâni. După finalizarea chimioterapiei, pacientelor fără progresia obiectivă a bolii li s-a administrat durvalumab placebo la interval de 4 săptămâni și comprimate de olaparib placebo de două ori pe zi ca tratament de întreținere, până la progresia bolii.
- Chimioterapie pe bază de platină + durvalumab: chimioterapie pe bază de platină (paclitaxel și carboplatină) administrată la interval de 3 săptămâni, pentru maxim 6 cicluri cu durvalumab 1120 mg la interval de 3 săptămâni. După finalizarea chimioterapiei, pacientelor fără progresia obiectivă a bolii li s-a administrat durvalumab 1500 mg la interval de 4 săptămâni în asociere cu comprimate de olaparib placebo de două ori pe zi ca tratament de întreținere, până la progresia bolii.
- Chimioterapie pe bază de platină + durvalumab + olaparib: chimioterapie pe bază de platină (paclitaxel și carboplatină) administrată la interval de 3 săptămâni, pentru maxim 6 cicluri cu durvalumab 1120 mg la interval de 3 săptămâni. După finalizarea chimioterapiei, pacientelor fără progresia obiectivă a bolii li s-a administrat durvalumab 1500 mg la interval de 4 săptămâni în asociere cu comprimate de olaparib 300 mg de două ori pe zi ca tratament de întreținere, până la progresia bolii.

Pacientele care au întrerupt oricare tratament menționat anterior (olaparib/placebo sau durvalumab/placebo) din alte motive decât progresia bolii au putut continua tratamentul cu celălalt medicament, dacă a fost considerat corespunzător în funcție de toxicitate și de alegerea investigatorului.

Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii definită conform criteriilor RECIST v1.1 sau toxicitate inacceptabilă. Evaluarea statusului tumoral a fost realizată la interval de 9 săptămâni în primele 18 săptămâni de la randomizare și apoi la interval de 12 săptămâni.

Obiectivul principal a fost SFP, definită ca timpul de la randomizare până la progresia bolii, determinată de investigator pe baza criteriilor RECIST 1.1 sau până la deces. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus SG, RRO și DOR.

Rezultatele studiului au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP în populația ITT pentru pacientele tratate cu chimioterapie pe bază de platină + durvalumab + olaparib, comparativ cu chimioterapia pe bază de platină singură (RR 0,55; ÎI 95%: 0,43, 0,69). La momentul analizei SFP, rezultatele intermediare pentru SG aveau maturitate 28%, cu evenimente la 199 din 718 paciente.

Statusul de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (MMR) a fost determinat central printr-o analiză imunohistochimică de evaluare a MMR. Din totalul de 718 paciente randomizate în studiu, 575 (80%) au

prezentat status tumoral cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (pMMR) și 143 (20%) au prezentat status tumoral cu deficiență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (dMMR).

La pacientele cu status tumoral pMMR, caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament. Caracteristicile demografice inițiale în cele trei brațe de tratament au fost: vârsta mediană de 64 ani (interval: 22 - 86); 48% cu vârsta de 65 ani sau peste; 8% cu vârsta de 75 ani sau peste; 56% de rasă caucaziană, 30% de rasă asiatică și 6% rasă afroamericană. Caracteristicile bolii au fost următoarele: status de performanță ECOG 0 (69%) sau 1 (31%); 47% cazuri nou diagnosticate și 53% cu boală în stadiu recidivat. Subtipurile histologice au fost endometrioid (54%), seros (26%), carcinosarcom (8%), epitelial mixt (4%), cu celule clare (3%), nediferențiat (2%), mucinos (<1%) și alt tip (3%).

Rezultatele la pacientele cu status tumoral pMMR sunt prezentate în Tabelul 1 și Figura 2. Timpul median de urmărire la pacientele cu date cenzurate cu status tumoral pMMR a fost de 15,2 luni în brațul cu chimioterapie pe bază de platină + durvalumab + olaparib și de 12,8 luni în brațul cu chimioterapie pe bază de platină. La momentul analizei SFP, rezultatele intermediare pentru SG aveau maturitate 29%, cu evenimente la 110 din 383 de paciente.

Tabelul 1. Sumarul datelor de eficacitate la pacientele cu cancer endometrial în stadiu avansat sau recidivat din studiul DUO-E (paciente cu status tumoral pMMR)

	Chimioterapie pe bază de platină + durvalumab + olaparib N=191	Chimioterapie pe bază de platină N=192
SFP (pe baza evaluării investigatorului) (data limită pentru colectarea datelor 12 aprilie 2023)		
Număr de evenimente: Număr total paciente (%)	108:191 (56,5)	148:192 (77,1)
Timpul median ^a (ÎÎ 95%), luni	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,57 (0,44; 0,73)	
SG ^b (data limită pentru colectarea datelor 12 aprilie 2023)		
Număr de evenimente: Număr total paciente (%)	46:191 (24,1)	64:192 (33,3)
Timpul median ^a (ÎÎ 95%), luni	NR (NR; NR)	25,9 (25,1; NR)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,69 (0,47; 1,00)	
Rata de răspuns obiectivc (data limită pentru colectarea datelor 12 aprilie 2023)		
Număr de paciente cu răspuns obiectiv: Numărul total de paciente cu boală măsurabilă la momentul	90:147 (61,2)	92:156 (59,0)

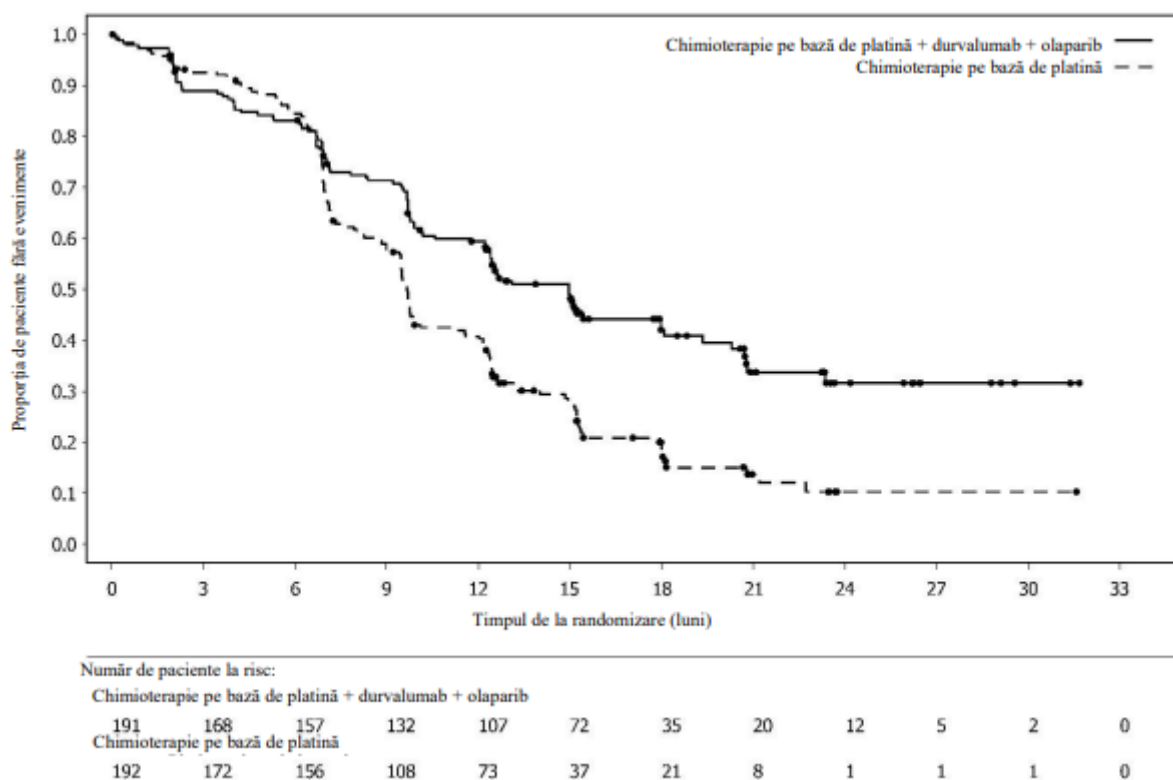
inițial (%)		
Durata răspunsului (data limită pentru colectarea datelor 12 aprilie 2023)		
Timpul mediana (ÎÎ 95%), luni	18,7 (10,5; NR)	7,6 (7,1; 10,2)

^aCalculat folosind tehnica Kaplan-Meier.

^bPe baza primei analize intermediare

^cRăspuns: Cel mai bun răspuns obiectiv ca răspuns complet confirmat sau răspuns parțial. ÎÎ Interval de încredere; RR Risc relativ; NR Nu a fost atins; SG Supraviețuire globală; SFP Supraviețuire fără progresia bolii.

Figura 2 DUO-E: Graficul Kaplan-Meier privind SFP (paciente cu status tumoral pMMR)



La paciențele cu status tumoral pMMR, RR ale SFP au fost 0,44 (ÎÎ 95% : 0,31, 0,61) la paciențele cu expresie tumorală PD-L1 pozitivă (236/383; 62%) și 0,87 (ÎÎ 95% : 0,59, 1,28) la paciențele cu expresie tumorală PD-L1 negativă (140/383; 37%), în brațul cu chimioterapie cu medicamente pe bază de platină + durvalumab + olaparib comparativ cu brațul cu chimioterapie pe bază de platină. Expresia tumorală PD-L1 pozitivă a fost definită prin valoarea ariei tumorale pozitive (TAP) $\geq 1\%$.

Rezumatul profilului de siguranță

Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu durvalumab după tratamentul cu durvalumab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină, reacțiile adverse au dus la întreruperea administrării și/sau reducerea dozei de olaparib la 59,9% dintre pacienți și au determinat oprirea definitivă a tratamentului cu olaparib la 10,9% dintre

pacienți. Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea administrării și/sau reducerea dozei de olaparib au fost anemia (20,8%), greața (8,3%), neutropenia (7,3%), fatigabilitatea/astenia (5,7%), trombocitopenia (4,2%), vărsăturile (4,2%), creșterea creatininei sanguine (3,1%), leucopenia (3,1%), scăderea apetitului alimentar (2,6%) și diareea (2,1%). Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent oprirea definitivă a tratamentului cu olaparib au fost anemia (3,6%) și neutropenia (1%).

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Cancerul endometrial are un impact major asupra speranței de viață și a calității vieții. În contextul bolii avansate sau recurente, prognosticul este sever, cu o durată mediană de supraviețuire estimată la 12 luni sau mai puțin (9 până la 10 luni după unele studii), iar rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 20%, în contrast puternic cu rata de 89% observată în formele nerecurente ale bolii.

În acest context, putem afirma că tratamentul de menținere cu olaparib în asociere cu durvalumab, administrat după terapia de inițiere cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel se adresează pacienților cu cancer endometrial avansat sau recidivat, cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Tratamentul de menținere cu olaparib în asociere cu durvalumab, administrat după terapia de inițiere cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește SFP la pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent.

Potrivit rezultatele studiului DUO-E, în brațul de tratament cu olaparib + durvalumab (HR = 0,55 (Î 95% = [0,43; 0,69]), $p < 0,0001$), supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 15,1 luni (Î 95% = [12,6; 20,17]) în grupul olaparib + durvalumab față de 9,6 luni (Î 95% = [9,0; 9,9]) în grupul de control, ceea ce reprezintă o diferență absolută de 5,5 luni.

În concluzie, sunt îndeplinite criteriile de evaluare prevăzute la punctul 4.2.

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

Potrivit datelor Globocan 2022, prevalența la 5 ani a cancerului endometrial în Europa variază între 31,3 și 95,4 cazuri la 100.000 locuitori. Dintre acestea, aproximativ 15% dintre paciente sunt diagnosticate în stadii avansate (ceea ce corespunde unei prevalențe cuprinse între 4,69 și 14,31 cazuri la 100.000 locuitori), în timp ce cancerul endometrial metastatic primar reprezintă mai puțin de 10% din totalul cazurilor diagnosticate de cancer endometrial. La nivel național, conform acelorași statistici, prevalența la 5 ani a cancerului endometrial a fost de 46,7 cazuri la 100.000 locuitori.

În rândul pacientelor cu cancer endometrial, riscul de recidivă este de aproximativ 10 - 15% în stadiile incipiente ale bolii și poate crește până la 40–70% în stadiile avansate FIGO. Majoritatea recidivelor apar în primii 3 ani de la diagnostic, 64% survenind în primii 2 ani și 87% în decurs de 3 ani.

În concluzie, datele privind prevalența formelor avansate sau recidivate de cancer endometrial susțin încadrarea acestei afecțiuni în criteriile specificate la punctul 4.3.

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Lynparza, doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau 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. Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

Conform CANAMED, LYNPARZA 150 mg este condiționat în cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. și are un preț maximal cu TVA de 10.690,13 lei (preț/UT= 190,9 lei).

Conform RCP Imfinzi, doza recomandată în cancerul endometrial este 1120 mg în asociere cu carboplatină și paclitaxel o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) timp de minim 4 până la 6 cicluri, urmat de IMFINZI în monoterapie 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni (pentru paciente cu dMMR) sau în asociere cu olaparib 300 mg de două ori pe zi (pentru paciente cu pMMR).

Pacientelor cu cancer endometrial cu greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze în timpul fazei de menținere o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu IMFINZI 20 mg/kg, până când greutatea crește peste 30 kg.

În studiul clinic DUO -E, pacientelor li s-a paclitaxel a fost de 175 mg/m² și carboplatină AUC 5 sau 6.

Pentru calculul costului terapiei vom lua în considerare pacientele cu vârsta medie de 63 de ani, greutate corporală de 73,3 kg și o suprafață corporală de 1,83 m² (conform World Data Info), cu o valoare medie a creatininei serice de 0.75 mg/dL.

Conform CANAMED, PACLITAXEL KABI 6 mg/ml este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă tip I x 5 ml conc. pt. sol. perf. și are un preț maximal cu TVA de 70, 52 lei.

Conform CANAMED, PACLITAXEL KABI 6 mg/ml este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă tip I x 50 ml conc. pt. sol. perf. și are un preț maximal cu TVA de 303,32 lei.

Doza/administrare de PACLITAXEL KABI 6 mg/ml pentru o pacientă cu suprafață corporală de 1,83 m² este de 320,25 mg (1 flacon de 5 ml și 1 flacon de 50 ml).

Conform CANAMED, CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră cu dop din cauciuc flurotec, sigilat cu capsă din Al de culoare albastră x 15 ml conc. pt. sol. perf. x 150 mg carboplatină și are un preț maximal cu TVA de 103,01 lei.

Conform CANAMED, CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră cu dop din cauciuc flurotec, sigilat cu capsă din Al de culoare galbenă x 60 ml conc. pt. sol. perf. x 600 mg carboplatină și are un preț maximal cu TVA de 315,91 lei.

Doza/administrare de CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml, pentru ținta AUC 5, pentru o pacientă cu vârsta medie de 63 de ani, greutate corporală de 73,3 kg, cu o valoare medie a creatininei serice de 0.75 mg/dL, folosind formula Calvert este de 569.2 mg (1 flacon de 60 ml).

Doza/administrare de CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml, pentru ținta AUC 6, pentru o pacientă cu vârsta medie de 63 de ani, greutate corporală de 73,3 kg, cu o valoare medie a creatininei serice de 0.75 mg/dL, folosind formula Calvert este de 683.1 mg (1 flacon de 15 ml și 1 flacon de 60 ml).

Costul terapiei în primul an de tratament pentru o pacientă cu status tumoral pMMR, cu vârsta medie de 63 de ani, cu greutate corporală de 73,3 kg și o suprafață corporală de 1,83 m², cu o valoare medie a creatininei serice de 0.75 mg/dL		
	Costul terapiei considerând inițierea terapiei cu 4 cicluri	Costul terapiei considerând inițierea terapiei cu 6 cicluri
*Carboplatin (AUC 5) + Paclitaxel	*689,75 lei x 4 = 2.759 lei	*689,75 lei x 6 = 4.138,5 lei
** Carboplatin (AUC 6) + Paclitaxel	** 792,76 lei x 4 = 3.171,04 lei	** 792,76 lei x 6 = 4.756,56 lei
Durvalumab în faza de inițiere	21.542,14 lei (1 fl. x 120 mg + 2 fl. x 500 mg) x 4 = 86.168,56	21.542,14 lei (1 fl. x 120 mg + 2 fl. x 500 mg) x 6 = 129.252,84 lei
Durvalumab în faza menținere	287.786,7 lei (10 administrări x 3 fl. a 500 mg /administrare)	230.229,36 lei (8 administrări x 3 fl. a 500 mg /administrare)
Olaparib în faza de menținere	214.571,6 lei (281 zile tratament x 4 cp a 150 mg / zi)	182.500,4 lei (239 zile tratament x 4 cp a 150 mg / zi)
Total	*591.285,86 lei ** 591.697,9 lei	*546.121,1 lei ** 546.739,16 lei

Începând cu anul 2 de tratament, costul terapiei cu Lynparza în asociere cu Imfinzi pentru o pacientă cu status tumoral pMMR, cu vârsta medie de 63 de ani, greutate corporală de 73,3 kg și o suprafață corporală de 1,83 m² (conform World Data Info), cu o valoare medie a creatininei serice de 0.75 mg/dL este de: 278.714 lei (cost olaparib:

365 zile x 4 x 190,9 lei) + 374.122,71 lei (cost durvalumab: 13 administrări x3 flacoane a 500 mg /administrare) = 652.836,71 lei.

5. PUNCTAJ

Notă

SETS nu a identificat în *Lista* medicamentelor rambursate o DCI care să respecte definiția comparatorului conform Anexa nr. 1, Art.1, punctul c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

*c) **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.*

Terapia standard de primă linie pentru tratamentul pacientelor cu cancer endometrial avansat, nou diagnosticat sau recidivat și eligibile pentru tratament sistemic se bazează pe administrarea de carboplatină în asociere cu paclitaxel, având în vedere rezultatele studiului GOG 0209. Studiul GOG 0209, de fază III, a inclus 1300 de paciente cu cancer endometrial avansat, netratate anterior cu chimioterapie, care au fost randomizate pentru a primi fie asocierea carboplatină-paclitaxel, fie tripla asociere cisplatină-paclitaxel-doxorubicină. Rezultatele studiului nu au evidențiat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește beneficiul clinic, supraviețuirea fără progresie sau supraviețuirea globală. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 13,3 luni în ambele grupuri, iar supraviețuirea mediană generală a fost de 36,5 luni în grupul carboplatină-paclitaxel față de 40,3 luni în grupul tratat cu triplă terapie, criteriile de non-inferioritate fiind îndeplinite. Cu toate acestea, profilul de siguranță a fost mai puțin favorabil în grupul tratat cu trei citostatice: aproximativ 6% dintre paciente au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente evenimente adverse de grad 3-5 raportate au fost leucopenia și neutropenia, mai frecvente în grupul tratat cu carboplatină-paclitaxel, alături de alte evenimente adverse hematologice, raportate la 31% dintre pacientele din grupul tratat cu triplă terapie și la 21% în grupul tratat cu asocierea de două medicamente.

Este important de menționat că în prezent, chimioterapia nu beneficiază de autorizație de punere pe piață pentru indicația terapeutică referitoare la cancerul endometrial.

Adăugarea unui anticorp monoclonal care vizează PD-L1 (durvalumab) în faza de inițiere, urmată de administrarea acestuia în asociere cu un inhibitor potent al enzimelor poli (ADP-riboză) de tip polimerază (olaparib) în faza menținere, la terapia standard de primă linie (bazată pe asocierea carboplatină/paclitaxel) a demonstrat potențialul de a preveni sau întârzia progresia bolii către stadii mai avansate. Până la data prezentei evaluări, nu a fost identificată în *Lista* medicamentelor rambursate nicio alternativă terapeutică adăugată la terapia standard de primă linie, în faza de inițiere și de menținere, pentru tratamentul pacientelor cu cancer endometrial avansat, nou diagnosticat sau recidivat și care sunt eligibile tratament sistemic.

În acest context, DCI Olaparibum întrunește criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu	

<i>o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni</i>	10
<i>4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:</i> <i>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</i> <i>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</i>	10
<i>4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</i>	10
Total	62

* Notă: Prin sintagma "cu restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului" la criteriul 2.5 se înțelege faptul că la cel puțin un subgrup populațional nu a fost alocat un beneficiu terapeutic adițional. În acest context, pentru subgrupul populațional reprezentat de pacientele cu cancer endometrial cu boală recurentă și status tumoral pMMR, G-BA nu a acordat un beneficiu terapeutic adițional.

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI OLAPARIBUM și DC Lynparza 100 mg comprimate filmate, Lynparza 150 mg comprimate filmate**, pentru indicația „Lynparza în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel”, **întrunește punctajul de includere 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: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **OLAPARIBUM** și DC **Lynparza 100 mg comprimate filmate, Lynparza 150 mg comprimate filmate** pentru indicația „*Lynparza în asociere cu durvalumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat, cu competență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair proficient, pMMR), fără progresie în timpul tratamentului de primă linie cu durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Lynparza, INN-olaparib
2. HAS IMFINZI 50 mg/ml - LYNPARZA 100 mg et 150 mg,
3. IQWIG A24-88 - Olaparib - Extract of dossier assessment - Version 1.0
4. G-BA Beschluss
5. Decizia dec_163650_ro.pdf
6. Epar Lynparza, INN-olaparib
7. ESMO Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
8. ghidul NCCN versiunea 3.2025
9. Decizia dec_163475_ro.pdf
10. Globocan 2022 Cancer Today
11. Management of stage III and IVa uterine cancer - International Journal of Gynecological Cancer
12. Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives - ScienceDirect
13. Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer
14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6457731/#CD010449-bbs2-0036>
15. <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>

Raport finalizat în data de: 19.08.2025

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

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu