MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OLAPARIBUM

INDICAȚIE: ***indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin.***

Data depunerii dosarului	**28.05.2020**
Număr dosar	**8651**

PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Olaparibum

1.2. DC: Lynparza 100 mg comprimate filmate

1.3. DC: Lynparza 150 mg comprimate filmate

1.4. Cod ATC: L01XX46

1.5. Data eliberării APP: 1 Octombrie 2019

1.6. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.7. Tip DCI: cunoscuta cu indicație terapeutică nouă

1.8. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentraţia	**150 mg, 100 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului pentru Lynparza 150 mg comprimate filmate și Lynparza 100 mg comprimate filmate	**cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film**

1.9. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 2020, actualizat

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lynparza 150 mg comprimate filmate	**11,136.31 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lynparza 150 mg comprimate filmate	**198.86 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lynparza 100 mg comprimate filmate	**9,279.04 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lynparza 100 mg comprimate filmate	**165.69 lei**

1.10. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Lynparza 150 mg comprimate filmate și RCP Lynparza 100 mg comprimate filmate

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.	Doza recomandată de Lynparza este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg.	Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin.	Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.	

PRECIZĂRI DETM: *Aplicantul a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Olaparibum pentru subgrupul de paciente cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER 2-) ca primă linie de tratament, în baza criteriilor listate în Anexa 1 ,,Tabel 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 şi pentru care nu există comparator relevant în Listă,,. Ulterior publicării în Monitorul Oficial a completărilor OMS 861/2014 (OMS 1353/2020), aplicantul a solicitat evaluarea dosarului medicamentului Lynparza în conformitate cu noile prevederi legislative.*

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Autoritatea de reglementare in domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Lynparza de concentrație 150 mg și 100 mg, având forma farmaceutică comprimat filmat. Raportul prezintă avizul favorabil rambursării pentru medicamentul evaluat având indicația: ,,*Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin*,,.

Avizul datat 11 decembrie 2019 a fost acordat de către Comisia pentru Transparență pentru rambursarea în procent de 100% a medicamentului cu DCI Olaparibum.

Beneficiul terapeutic aferent terapiei cu medicamentul evaluat a fost considerat **important,** inclusiv ca tratament de primă linie pentru situațiile în care monochimioterapia cu capecitabină, eribulină sau vinorelbină cu administrare secvențială ar fi recomandată.

În raport se amintește mențiunea din RCP Lynparza 150 mg comprimate filmate, conform căreia comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit nu a publicat evaluarea medicamentului olaparib pentru indicația menționată la punctul 1.9.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- SMC

Autoritatea competentă din Scoția nu a publicat raportul de evaluare a medicamentului olaparib pentru indicația amintită la punctul 1.9.

2.3.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- IQWIG

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania sunt publicate rapoartele de evaluare a medicamentului olaparib, având nr. A19.97 datate 11 octombrie 2019 și 12 decembrie 2019. Ultimul raport publicat reprezintă o completare la raportul inițial.

Ambele rapoarte publicate prezintă următoarele concluzii:

- pentru pacienții fără chimioterapie administrată pentru stadiul metastatic de neoplasm mamar, terapia cu olaparib prezintă **un beneficiu adițional considerabil** față de monochimioterapia cu vinorelbină, sau capecitabină sau eribulin sau antraciclină sau taxan;
- pentru pacienții care au urmat în prealabil chimioterapie administrată pentru stadiul metastatic de neoplasm mamar, terapia cu olaparib asociază **un indiciu de beneficiu adițional considerabil**, comparativ cu monochimioterapia cu vinorelbină, sau capecitabină sau antraciclină sau taxan,
- decizia de rambursare a medicamentului evaluat va fi luată de către experții Comitetului Federal Comun.

Precizăm că în versiunea în limba germană a primului raport de evaluare publicat este precizată mențiunea din RCP Lynparza 150 mg comprimate filmate, conform căreia comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

2.3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Conform rezoluției referitoare la medicamentul olaparib publicată pe site-ul Comitetului Federal Comun și datată 16 ianuarie 2020, există un indiciu de beneficiu adițional minor aferent terapiei cu medicamentul evaluat versus terapia cu vinorelbina sau capecitabina sau eribulin sau antraciclină sau taxan. Populația de pacienți pentru care este recomandată rambursarea medicamentului olaparib este aceeași cu cea prevăzută în RCP Lynparza 150 mg

comprimate filmate. Calculul costului terapiei a fost efectuat luând în considerare comprimatele de olaparib de 150 mg.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant privind statutul de rambursare al terapiei evaluate, medicamentul olaparib este rambursat în **4** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Franța, Germania, Luxemburg și Olanda.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Având în vedere prevederile Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate, precum și ale Ordinului ministrului sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, privind terapia oncologică și în special terapia destinată neoplasmului mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ, care asociază mutații germinale ale genei BRCA1/2, reiese că medicamentul olaparib comparativ cu terapia compensată este singura alternativă care acționează țintit în cancerul de sân care prezintă caracteristicile amintite.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Conform datelor din literatura de specialitate, dintre factorii de prognostic ai cancerului de sân fac parte statusul receptorilor hormonali precum și statusul expresiei HER2. Absența receptorilor estrogenici, absența receptorilor progesteronici precum și absența expresiei HER2 caracterizează status triplu negativ al cancerului de sân(HR-/HER 2-). Acest tip de cancer asociază un prognostic nefavorabil în ceea ce privește supraviețuirea. Neoplasmul de sân metastatic triplu negativ prezintă cel mai sumbru prognostic dintre toate subtipurile de cancer, asociind o mediană a supraviețuirii fără progresie a bolii de 3-5 luni și o valoare mediană a supraviețuirii globale mai mică de 12 luni, în condițiile administrării terapiilor existente.

Aproximativ 70% dintre pacienții care prezintă neoplasm mamar și mutația BRCA1 sunt încadrați ca având un status triplu negativ, iar dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm mamar și cu mutația BRCA2 20%, asociază un status triplu negativ.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; *sau*
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Impactul administrării terapiei cu olaparib asupra supraviețuirii a fost evaluat în studiul OlympiAD. Rezultatele obținute în acest studiu au fost analizate de către experții Comisiei pentru Transparență și de către experții autorităților de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania și se regăsesc în rapoartele publicate.

Conform raportului francez, obiectivul studiului OlympiAD a fost demonstrarea superiorității în privința supraviețuirii fără progresia bolii a terapiei cu olaparib versus chimioterapia administrate în cancerul de sân forma local avansată sau metastatică, care prezintă mutații germinale ale genelor BRCA1/2. În acest studiu a fost de fază III, multicentric, controlat, randmonizat, administrarea terapiilor s-a efectuat în regim deschis.

Randomizarea în raport 2:1 olaparib versus chimioterapie a fost stratificată pe baza următoarelor criterii:

- istoricul administrării de chimioterapie ca parte a tratamentului cancerului de sân metastatic (administrare în prealabil de chimioterapie versus absența administrării anterioare de chimioterapie)
- fenotipul tumorii (HER2- / RH + versus triplu negativ)
- antecedente de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ca parte a tratamentului cancerului de sân (da versus nu).

Data la care a fost începutul recrutării (primul pacient inclus): 27 martie 2014

Data la care sfârșitul recrutării (ultimul pacient inclus): 30 octombrie 2015

Data extragerii datelor pentru analiza primară: 9 decembrie 2016

Studiu a fost realizat în 125 de centre din 19 țări (inclusiv 5 centre din Franța care au inclus 9 pacienți).

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- pacienți cu vârsta ≥ 18 ani;

- diagnostic de cancer de sân metastatic HER2-;

- prezența mutației liniei germinale a genelor BRCA 1 / 2 (deletere sau susceptibile de a fi deletere) documentate;

- status ECOG ≤ 1:

- pacienții cărora li s-a administrat o antraciclină (cu excepția cazului în care este contraindicat) și un taxan în tratament neoadjuvant, adjuvant sau metastatic;

- pacienții cărora li s-a administrat ≤ 2 linii anterioare de tratament chimioterapic citotoxic pentru cancerul de sân metastatic. Acești pacienți au fost eligibili pentru administrarea de mono-chimioterapie de linia 1, 2

sau 3. Terapia hormonală administrată anterior sau terapia țintită non-hormonală au fost tratamente autorizate și nu au fost considerate ca linii de tratament administrate în prealabil înrolării în studiu;

- pacienții RH + tratați anterior cu o terapie hormonală (tratament adjuvant sau metastatic) care au prezentat progresia bolii în timpul acestui tratament sau pacienții considerați neeligibili pentru a primi terapie hormonală;
- în cazul tratamentului anterior cu săruri de platină:
  - ❖ dacă boala nu a progresat în urma administrării acestui tratament, pacienții diagnosticați cu neoplasm de sân stadiu avansat au fost considerați eligibili pentru a participa la studiu;
  - ❖ administrat ca terapie (neo)adjuvantă, pacienții au fost considerați eligibili dacă au primit ultima doză din acest tratament în urmă cu ≥ 12 luni, înainte de randomizare;
  - ❖ administrat cu intenție curativă, pentru alt ip de cancer decât cancerul de sân, însă fără a prezenta semnele bolii, pacienții au fost considerați eligibili dacă au primit acest tratament în urmă cu ≥ 5 ani, înainte de randomizare;
- femei care nu sunt gravide sau care se află în perioada menopauzei.

Pacienții cu diagnostic de cancer mamar stadiu local avansat nu au fost incluși în studiu.

Principalele criterii de neincludere în studiu au fost:

- cancer mamar HER2 + ;
- mutația genelor BRCA1 și / sau BRCA2 considerate non-deletere;
- chimioterapie citotoxică sau terapie țintită non-hormonală administrată cu 21 de zile înainte de începerea tratamentului de studiu;
- tratament anterior cu un inhibitor PARP, inclusiv olaparib
- pacienți diagnosticați cu al doilea cancer primar *
- alte tipuri de cancer decelate în ultimii 5 ani care au precedat includerii în studiu.

Tratamentele administrate în studiu au fost reprezentate de:

- olaparib 300 mg (2 comprimate de 150 mg) de două ori pe zi (dimineața și seara la ore fixe, separate de 12 ore). Au fost utilizate comprimatele de 100 mg pentru a gestiona reducerile de doză.
- chimioterapie, care în funcție de alegerea investigatorului a fost : capecitabină orală în doză de 2.500 mg / m2/ zi ,timp de 14 zile pentru un ciclu de 21 de zile, sau vinorelbină IV, în doză de 30 mg / m2 în ziua 1 și 8 a unui ciclu de 21 de zile, sau mesilat de eribulină pe cale IV, în doză de 1,4 mg / m2 (sau eribulină în doză de 1,23 mg / m2) în ziua 1 și 8 a unui ciclu de 21 de zile.

Tratamentul a fost administrat până la progresia radiologică a bolii măsurată conform criteriilor RECIST 1.1 sau până la apariția unei toxicități importante.

Încrucișarea brațelor de tratament nu a fost permisă, conform protocolului de studiu.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de :

- supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de un comitet independent de evaluare (BICR, Blinded Independent Central Review) și definită ca fiind timpul dintre data randomizării și data progresiei radiologice a bolii (conform criteriilor RECIST versiunea 1.1) sau decesul din orice cauză, oricare eveniment apare mai întâi.

Analiza a fost efectuată asupra populației aflate în intenție de tratament (ITT).

Criteriile secundare de evaluare au fost:

1. supraviețuirea fără progresie 2 (SFP2) evaluată de investigator și definită ca fiind timpul dintre data randomizării și data celei de-a doua progresii documentate a bolii sau a decesului, oricare dintre evenimentele care apar inițial.

2. supraviețuirea globală (SG) definită ca timpul dintre data randomizării și data decesului din orice cauză.

Aceste două criterii au fost evaluate asupra populației ITT.

Alte criterii de evaluare au fost:

- Rata de răspuns obiectiv (ORR), evaluată la pacienții cu boală măsurabilă la momentul inițial, definită ca proporția pacienților care au obținut un răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP).

Răspunsul tumoral a fost evaluat de BICR în regim orb, conform criteriilor RECIST 1.1.

- Timpul până la începerea primului tratament ulterior pentru cancer sau deces (TFST), definit ca timpul scurs între randomizare și data începerii primului tratament pentru cancer după încheierea tratamentului de studiu sau deces.

- Timpul până la începerea celui de-al doilea tratament pentru cancer sau deces (TSST), definit ca timpul scurs între randomizare și data începerii celui de-al doilea tratament pentru cancer după încheierea întreruperii tratamentului de studiu sau deces.

- Calitatea vieții evaluată conform chestionarului QLQ-C30.

Analiza statistică

Analiza obiectivului principal de eficacitate:

Analiză principală: Progresia bolii a fost evaluată de către BICR. Analiza statistică a fost realizată utilizând un test stratificat log-rank (luând în considerare factorii de stratificare a randomizării). Evaluarea principală a SFP a fost programată după înregistrarea a 230 de evenimente reprezentate de progresie radiologică sau decese. Evaluarea radiologică a tumorilor a fost efectuată la fiecare 6 săptămâni (± 1 săptămână) în primele 24 de săptămâni după randomizare, ulterior la fiecare 12 săptămâni (± 1 săptămână).

O analiză de sensibilitate a SFP, evaluată de investigatori a fost inclusă în protocol.

- Pentru SG, a fost programată o a doua analiză după apariția a 190 de decese (maturitatea datelor 60%).

- Parametrii TFST și TSST au fost evaluați la vizita de urmărire prestabilită la 30 de zile după întreruperea tratamentului de studiu și apoi la fiecare 8 săptămâni. Analiza acestor criterii a fost efectuată conform aceleiași metodologii și a aceluiași model ca și analiza PFS și urma să fie efectuată atunci când datele privind SG au ajuns la 60% maturitate (analiza finală a SG după apariția unui nr. de 190 de evenimente).

- O schimbare relevantă din punct de vedere clinic a calității vieții a fost definită ca fiind o schimbare de ≥ 10 puncte raportat la chestionarul QLQ-C30.

Controlul riscului alfa

Analiza obiectivului final de eficacitate primar (SFP), precum și a obiectivelor principale de eficacitate secundară (PFS2 și SG) au fost supuse unui control global al riscului α de 5% (test cu două cozi). Au fost testate conform unei secvențe ierarhice prevăzute în protocol.

Pragurile de semnificație care trebuie atinse au fost după cum urmează:

1) Pentru criteriul de evaluare principal, s-a asigurat o diferență semnificativă statistic între grupuri dacă p <0,05.

2) Pentru primul criteriu secundar de evaluare, SFP2, s-a asigurat o diferență semnificativă statistic între grupuri dacă p <0,014.

3) Pentru al doilea criteriu secundar de evaluare, SG, s-a asigurat o diferență semnificativă statistic între grupuri dacă p <0,008.

Dacă rezultatele nu au fost semnificative pentru SFP2 sau SG, aceste criterii au fost testate din nou în timpul analizei finale a SG (efectuată la 60% maturitate a datelor, corespunzând apariției unui nr. de 190 de decese).

Pragurile de semnificație care urmau să fie atinse ulterior, au fost apoi următoarele:

1) Pentru primul criteriu secundar de evaluare SFP2, s-a asigurat o diferență semnificativă statistic între grupuri dacă p <0,046.

2) Pentru al doilea criteriu secundar de evaluare SG, s-a asigurat o diferență semnificativă statistic între grupuri dacă p <0,048.

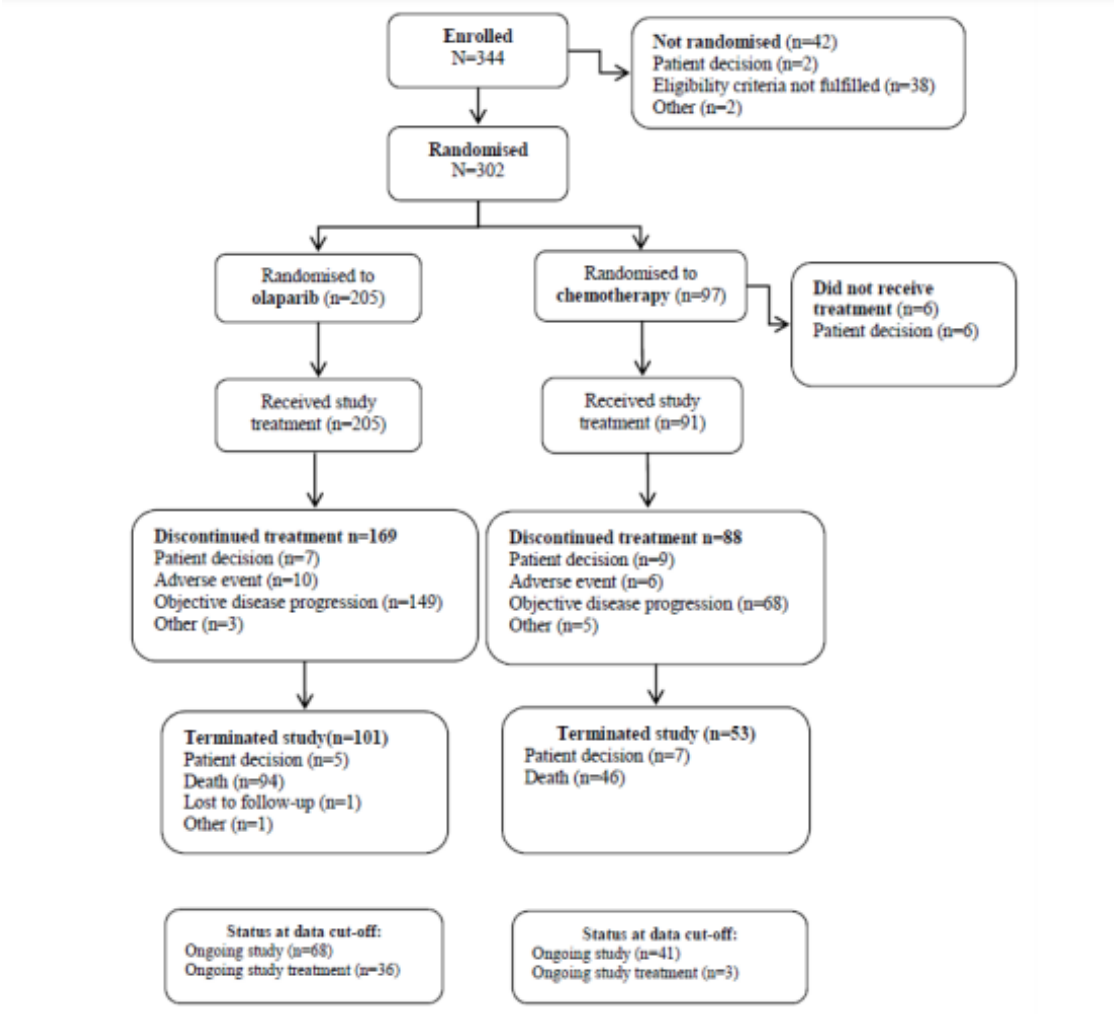
Rezultate

Între data de 27 martie 2014 și 30 octombrie 2015, un nr. de 302 pacienți au fost randomizați în studiu:

- 205 pacienți au fost alocați în grupul olaparib

- 97 pacienți au fost distribuiți în grupul chimioterapie:
  - 41 (42,3%) pacienți au primit capecitabină,
  - 34 (35,1%) pacienți au primit eribulină,
  - 16 (16,5%) pacienți au primit vinorelbină și
  - 6 (6,2%) pacienți randomizați la grupul chimioterapie nu au primit tratament (din cauza deciziei pacientului).

Figura 1 : Repartiția pacienților în studiu OlympiAD -populația ITT



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Caracteristicile pacienților înrolați în studiu sunt redate în tabelul următor.

Tabel nr. 1: Studiul OlympiAD – caracteristicile demografice și clinice ale pacienților la includerea în studiu

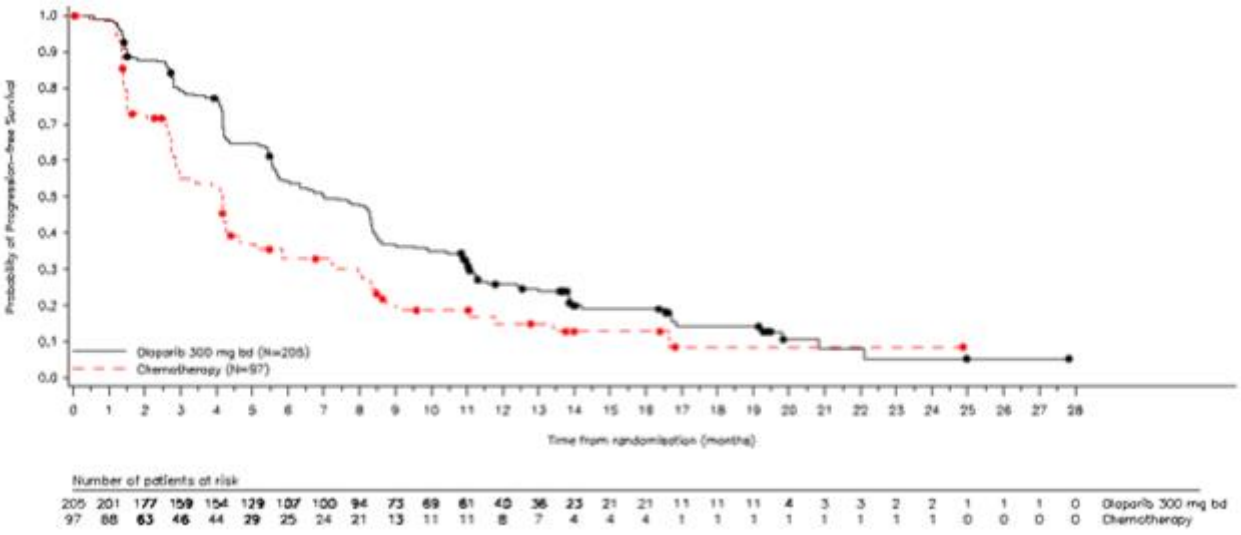
Parametrii	**Grup olaparib (N =205)**	**Grup chimioterapie (N =97)**	**Total (N =302)**
Sex, n (%)			
Femei	200 (97,6)	95 (97,9)	295 (97,7)
Vârstă (ani)			
Media	45,0	45,9	45,3
Mediana	44,0	45,0	44,0
Origine, n (%)			
Caucaziană	134 (65,4)	63 (64,9)	197 (65,2)
Asiatică	66 (32,2)	28 (28,9)	94 (30,6)
ECOG, n (%)			
0	148 (72,2)	62 (63,9)	210 (69,5)
1	57 (27,8)	35 (36,1)	92 (30,5)
Fenotip, n (%)			
HER2-/RH+	103 (50,2)	49 (50,5)	152 (50,3)
HER2-/RH-	102 (49,8)	48 (49,5)	150 (49,7)
Stadiul de cancer			
Metastatic	205 (100)	97 (100)	302 (100)
Local avansat	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Status BRCA conform testului Myriad CDx, n (%)			
BRCA 1 pozitiv	114 (55,6)	50 (51,5)	164 (54,3)
BRCA 2 pozitiv	84 (41,0)	45 (46,4)	129 (42,7)
BRCA1 și BRCA 2 pozitiv	4 (2,0)	0 (0)	4 (1,3)
Informații lipsă/ neconfirmarea mutației prin test	3 (1,5)	2 (2,1)	5 (1,7)
Perioada de timp de la diagnostic (ani)			
Media	4,8 (4,21)	4,7 (3,49)	4,8 (3,99)
Numărul de situsuri metastatice constatate la includere, n (%)			
1	46 (22,4)	25 (25,8)	71 (23,5)
≥ 2	159 (77,6)	72 (74,2)	231 (76,5)
Localizarea metastazelor la includere, n (%)			
Metastaze osoase sau metastaze locomotorii	16 (7,8)	6 (6,2)	22 (7,3)
Altele (inclusiv metastaze vicerale)	189 (92,2)	91 (93,8)	280 (92,7)
Metastaze cerebrale	17 (8,3)	8 (8,2)	25 (8,3)
Numărul de linii anterioare de chimioterapie în stadiul metastatic n (%)			
0	68 (33,2)	31 (32,0)	99 (32,8)
1	80 (39,0)	42 (43,3)	122 (40,4)
2	57 (27,8)	24 (24,7)	81 (26,8)
Mediana	1,0	1,0	1,0

Tratament anterior cu sare de platină, n (%)			
În stadiu metastatic În stadiu (neo)adjuvant	43 (21,0) 15 (7,3)	14 (14,4) 7 (7,2)	57 (18,9) 22 (7,3)
Terapia hormonală anterioară la pacienții cu RH +, n (%pacienți cu RH +)			
În stadiu metastatic În stadiu (néo)adjuvant	68 (66,0) 80 (77,7)	30 (61,2) 36 (73,5)	98 (64,5) 116 (76,3)

La data analizei (12/09/2016), au fost raportate un număr de 234 evenimente (progresia bolii sau decesul), 163 (79,5%) în grupul olaparib și 71 (73,2%) în grupul chimioterapie.

La data respectivă, mediana SFP, parametru evaluat de un comitet independent, a fost de 7,03 luni (IC 95% de [5,68; 8,31]) în grupul olaparib față de 4,17 luni (IC 95%: [2,79; 4,27]) în grupul chimioterapie, rezultând o diferență absolută de + 2,9 luni în favoarea terapiei olaparib, HR = 0,58; IC 95% [0,43; 0,80]; p = 0,0009.

Figura 2: Supraviețuirea fără progresie evaluată conform analizei Kaplan Meier (populația ITT) - OlympiAD



Rezultatele analizei de sensibilitate (efectuate cu evaluarea de către investigator a SFP) au fost în concordanță cu cele din analiza primară, HR = 0,50; IC 95% [0,36; 0,68]; p <0,0001.

Rezultatele analizelor subgrupului prevăzute în protocol sunt în concordanță cu rezultatele analizei principale.

Rezultatele criteriilor de evaluare secundare:

- <u>Supraviețuirea fără progresie 2 (PFS2) evaluată de investigator</u>

La data analizei (12/09/2016), au fost raportate 157 de evenimente SFP2, 104 (50,7%) în grupul olaparib și 53 (54,6%) în grupul chimioterapie.

Mediana SFP2 a fost 13,2 luni, IC 95% [10,94; 15,34] în grupul olaparib versus 9,3 luni, IC 95% [7,29; 10.35] în grupul chimioterapie, rezultând o diferență absolută de + 3,9 luni în favoarea terapiei olaparib, HR = 0,57; IC 95% [0,40; 0,83]; p = 0,0033 este mai mic decât pragul bilateral alfa stabilit la 1,4%.

➢ Supraviețuirea globală (SG)

- Analiză intermediară (efectuată la data de 12/09/2016)

În analiza intermediară a supraviețuirii globale (efectuată în momentul analizei SFP), nu a existat nicio diferență între cele două grupuri: supraviețuirea globală mediană a fost de 19,25 luni (IC 95% pentru [16,66; 21,82]) în grupul olaparib versus 19,61 luni (IC 95% pentru [14,09; 24,18]) în grupul chimioterapic, HR = 0,90; IC 95% [0,63; 1.29]; NS.

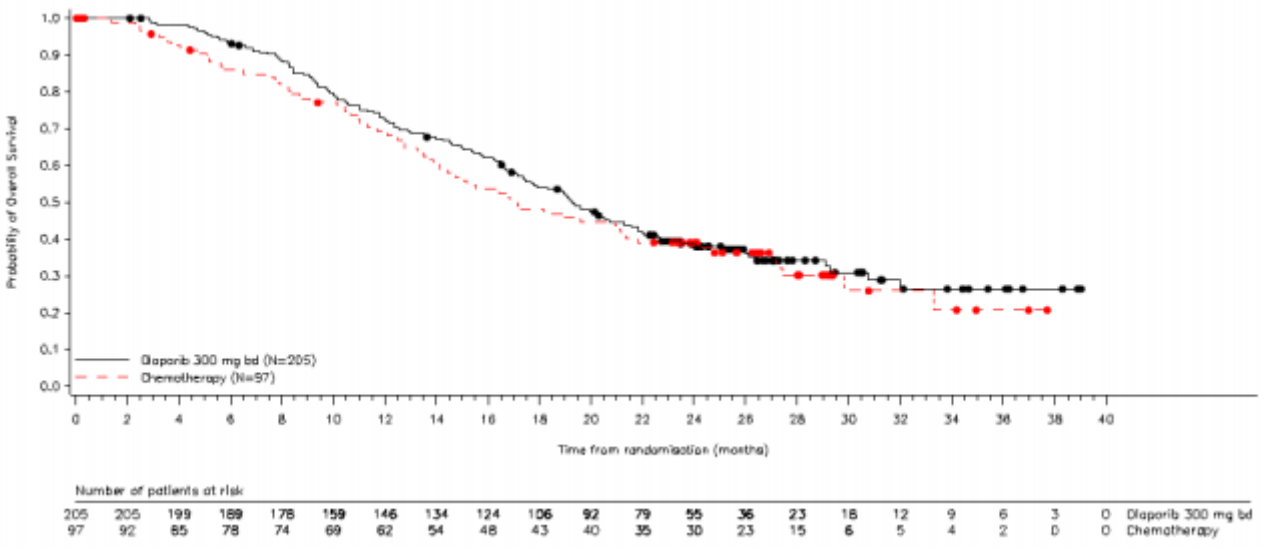
- Analiza finală (din 25/09/17):

În conformitate cu planul de analiză statistică al studiului, analiza finală a fost efectuată după apariția unui nr. de 190 de decese (corespunzătoare unei maturități a datelor SG de 60%), cu un nivel de semnificație stabilit la 4,8 %.

La data analizei din 25/09/2017, au avut loc 192 de decese, inclusiv 130 de decese în grupul olaparib și 62 de decese în grupul de control. Nu a existat nicio diferență între cele două grupuri:

♦ supraviețuirea globală mediană a fost de 19,3 luni (IC 95% [17,15; 21,55]) în grupul olaparib față de 17,1 luni (IC 95% [13,86; 21,85]) în grupul chimioterapie, HR = 0,90; IC 95% [0,66;1.23]; NS.

Figura 3: Supraviețuirea globală evaluată în conformitate cu analiza Kaplan Meier (populația ITT) - OlympiAD



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Rezultatele obținute privind criteriile secundare de evaluare exploratorii

Aceste rezultate nu au fost verificate pentru a fi corelate cu inflația riscului alfa legată de numărul de analizelor efectuate.

- Rata de răspuns obiectiv (ORR)

Acest parametru a fost evaluat la pacienții din populația ITT care prezentau o boală măsurabilă la includerea în studiu.

Valorile obținute pentru ORR au fost de 167 (81,5%) în grupul olaparib și 66 (68%) în grupul chimioterapie.

Începând cu data de 09/12/2016, rata de răspuns obiectivă a fost de 59,9% (IÎ 95% [52,03; 67,38]) în grupul olaparib și 28,8% (IÎ 95% [18] , 30; 41.25]) în grupul de chimioterapie.

- Timpul până la începerea primului tratament ulterior pentru cancer sau deces (TFST)

În data de 09.12.2016, în populația ITT, mediana TFST a fost de 9,4 luni în grupul olaparib și de 4,2 luni în grupul chimioterapie.

- Timpul până la începerea celui de-al doilea tratament pentru cancer sau deces (TSST)

Începând cu 09.12.2016, în populația ITT, mediana TFST a fost de 14,3 luni în grupul olaparib și 10,5 luni în grupul chimioterapie.

Alte rezultate obținute au fost:

Un număr de 133 de pacienți (65%) din grupul olaparib și 76 (78%) din grupul chimioterapie au primit tratament împotriva cancerului după întreruperea tratamentului de studiu. Aproximativ o treime din pacienții din studiu (29,3% dintre pacienții din grupul olaparib și 42,3% dintre pacienții din grupul chimioterapie) au primit chimioterapie cu săruri de platină. Inhibitorii PARP au fost administrați ca tratament ulterior la 8,2% dintre pacienții din grupul chimioterapie. Terapia cu hormoni a fost tratamentul ulterior pentru 46 de pacienți din studiu, respectiv pentru 30% dintre pacienții cu RH +.

Evaluarea siguranței s-a concentrat asupra populației de pacienți randomizați care au primit cel puțin o doză de tratament, respectiv 205 pacienți din grupul olaparib și 91 de pacienți din grupul chimioterapie (6 pacienți din grupul de chimioterapie care nu au primit tratament). Durata mediană a expunerii la tratament a fost de 8,2 luni în grupul colaparib și de 3,4 luni în grupul chimioterapie. Durata medie de urmărire pentru toți pacienții din studiu a fost de aproximativ 14 luni. Datele prezentate corespund datelor disponibile la data analizei din 25 septembrie 2017.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Un număr de 5% (10/205) dintre pacienții din grupul olaparib și 8% (7/91) din grupul chimioterapie și-au întrerupt tratamentul în urma unui eveniment advers (AE). AE care au dus la întreruperea tratamentului au fost în principal hematologice. Întreruperea tratamentului datorită anemiei instalate a fost raportată la 4 (2%) pacienți din grupul olaparib și 2 (2,2%) pacienți din grupul chimioterapie.

Frecvența evenimentelor adverse de grad ≥ 3 a fost de 38% în grupul olaparib (78/205) și de 50% în grupul chimioterapie (45/91). O rată crescută de apariție a anemiei de grad ≥ 3 a fost raportată în grupul olaparib (15,6% versus 4,4%) , iarîn grupul chimioterapie a fost raportată o rată crescută de apariție a neutropeniei de grad ≥ 3 în grupul chimioterapie (5,4% comparativ cu 13,2%). Nu s-a raportat niciun caz de neutropenie febrilă în grupul olaparib. În schimb, în grupul chimioterapie au fost înregistrate 3 cazuri (3,3%).

Au fost raportate evenimente adverse grave cu incidență similară în grupurile olaparib și chimioterapie (17% în ambele grupuri). Evenimentul advers grav cel mai frecvent raportat a fost anemia, 2% procent raportat la ambele grupuri de pacienți. Dispneea, alt AE sever, care a fost raportat doar în grupul olaparib în cazul a 3 pacienți.

Managementul anemiei prin transfuzie de eritrocite a fost necesar la 37 (18%) de pacienți din grupul olaparib (comparativ cu 5 (6%) pacienți din grupul chimioterapie) și au fost utilizați agenți de stimulare a eritropoiezei la 12 (6%) pacienți din grupul olaparib (comparativ cu 1 (1%) pacient din grupul chimioterapie).

În tabelul următor sunt prezentate evenimentele adverse cel mai frecvent raportate

Tabel nr. 2: Evenimentele adverse înregistrate în studiul OlympiAD

	Grup olaparib (n = 205) n (%)	**Grup chimioterapie (n = 91) n (%)**
Total	200 (97,6)	87 (95,6)
Greață	119 (58,0)	32 (35,2)
Anemie	81 (39,5)	23 (25,3)
Vărsături	66 (32,2)	14 (15,4)
Fatigablilitate	61 (29,8)	22 (24,2)
Diareea	42 (20,5)	20 (22,0)
Cefalee	42 (20,5)	14 (15,4)
Neutropenie	37 (18,0)	28 (30,8)
Reducerea numărului de leucocite	33 (16,1)	19 (20,9)

Niciun deces nu a fost considerat ca fiind secundar unui eveniment advers cauzat de tratamentul studiat.

Referitor la evenimentele de interes special:

- în acest studiu nu a fost raportat niciun caz de sindrom mielodisplazic / leucemie mieloidă acută, întrucît durată mediană de urmărire a fost scurtă (aproximativ 14 luni);

- un caz de tumoră primară nouă (melanom malign de gradul 1 in situ) a fost înregistrat la un pacient din grupul olaparib care avea antecedente de melanom. Acest eveniment nu a fost considerat a fi legat de administrarea medicamentului studiat;

- nu a fost raportat niciun caz de pneumonie.

Referitor la acest studiu, experții Comisiei pentru Transparență au subliniat următoarele aspecte:

- studiul pivot s-a concentrat asupra pacienților aflați în diverse situații clinice, în special în ceea ce privește statusul receptorilor hormonali și liniile de tratament anterioare (pacienții pot fi în prima, a doua sau a treia linie metastatică);

- pacienții cu cancer local avansat nu fost incluși în studiu, chiar dacă tratamentul este similar cu cel din stadiul metastatic. Însă administrarea terapiei cu olaparib la pacienții cu stadiu local avansat de neoplasm mamar a fost inclusă în indicația aprobată de către Comisia Europeană pentru medicamentul Lynparza ca urmare a datelor extrapolate rezultate;

- deși citat în recomandările europene, sărurile de platină nu au făcut parte din alegerea de către investigator a chimioterapiei. Prin urmare, din lipsă de comparație directă cu sărurile de platină, locul Lynparza față de această opțiune terapeutică nu este cunoscut;

- pacienții care au prezentat rezistență la tratamentul anterior cu săruri de platină administrat pentru cancerul de sân avansat nu au fost incluși în studiu; prin urmare, eficacitatea Lynparza la acești pacienți nu a fost evaluată;

- gestionarea numărului de analize efectuate nu a vizat analiza din subgrupul HER2- / HR- și prin urmare nu se poate face nicio afirmație specifică referitor la această subpopulație;

- sunt necesare date de siguranță pe termen lung, în special cu privire la riscul apariției sindromului mielodisplazic / leucemie mieloidă acută și a tumorilor primare nou apărute;

- terapia cu olaparib se adresează doar pacienților cu mutație germinală a genelor BRCA1 / 2; autorizația de introducere pe piață a medicamentului Lynparza nu a fost extinsă la mutații somatice (contrar indicațiilor altor inhibitori PARP validați ca terapii pentru cancerul ovarian).

- rezultatele studiului au demonstrat:

- un beneficiu modest al olaparibului comparativ cu mono-chimioterapia (capecitabină sau vinorelbină sau eribulină) în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie evaluată de un comitet de revizuire independent (câștig de 2,9 luni) și SFP2, parametru evaluat de investigator (câștig de 3,9 luni),
- lipsa impactului asupra mortalității: nu există nicio diferență semnificativă între grupul olaparib și grupul chimioterapie în timpul analizelor intermediare și finale ale supraviețuirii globale.

Conform raportului german IQWIG datat 11 octombrie 2019, supraviețuirea globală a fost diferită în funcție de inițierea chimioterapiei pentru stadiul metastatic al cancerului de sân anterior înrolării în studiu.

Astfel,

- pentru pacienții care au fost tratați în prealabil cu chimioterapie pentru stadiu metastatic, supraviețuirea globală în grupul olaparib versus chimioterapie a fost 18,8 luni versus 17,2 luni, HR: 1,13 [0,79; 1,64]; p=0,519;
- pentru pacienții care nu au fost tratați în prealabil cu chimioterapie pentru stadiu metastatic, supraviețuirea globală în grupul olaparib versus chimioterapie a fost 22,6 luni versus 14,7 luni, HR: 0,51 [0,29; 0,90]; p=0,013.

În tabelele următoare sunt prezentate rezultatele studiului OlympiAD prezentate în rapoartele IQWIG:

Table: Extent of added benefit at outcome level: olaparib vs. physician's choice chemotherapy using capecitabine or vinorelbine or eribulin (IQWIG 11.10.2019)

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Outcome category **Outcome** **Effect modifier** **Subgroup**	**Olaparib vs. physician's choice chemotherapy[a]** **Median time to event (months) or proportion of events (%)** **Effect estimation [95% CI]; p-value** **Probability[b]**	**Derivation of extent[c]**
Mortality		
Overall survival		
Prior chemotherapy for metastatic breast cancer		
Yes	18.8 vs. 17.2 months HR: 1.13 [0.79; 1.64]; 0.519	Lesser benefit/added benefit not proven
No	22.6 vs. 14.7 months HR: 0.51 [0.29; 0.90]; 0.013 probability: "indication"	Outcome category: "mortality" $0.85 \leq CI_u < 0.95$ Added benefit, extent: "considerable"
Morbidity		
EORTC QLQ-C30 symptom scales		
	No usable data[d]	Lesser benefit/added benefit not proven
Health-related quality of life		
EORTC QLQ-C30 functional scales		
	No usable data[d]	Lesser benefit/added benefit not proven
Side effects		
SAEs	NA vs. NA HR: 0.55 [0.28; 1.11]; 0.098	Greater/lesser harm not proven
Severe AEs (CTCAE grade ≥ 3)	NA vs. NA HR: 0.45 [0.29; 0.69]; < 0.001 probability: "hint"	Outcome category: serious/severe side effects $CI_u < 0.75$ and risk $\geq 5\%$ lesser harm, extent: "major"
Discontinuation due to AEs	NA vs. 22.3 months HR: 0.29 [0.09; 0.95]; 0.042 probability: "hint"	Outcome category: serious/severe side effects $0.90 \leq CI_u < 1.00$ lesser harm, extent: "minor"
Myelodysplastic syndrome (PT, severe AEs)	Proportions of events: 0% vs. 0% HR: NC[e]	Greater/lesser harm not proven
Acute myeloid leukaemia (PT, severe AEs)	Proportions of events: 0% vs. 0% HR: NC[e]	Greater/lesser harm not proven
Pneumonitis (PT, AE)	Proportions of events: 0% vs. 0% HR: NC[e]	Greater/lesser harm not proven
Hand-foot syndrome (PT, AE)	NA vs. NA HR: 0.02 [0.01; 0.07]; < 0.001 probability: "indication"[f]	Outcome category: non-serious/non-severe side effects $CI_u < 0.80$ lesser harm, extent: "considerable"

(continued)

Table: Extent of added benefit at outcome level: olaparib vs. physician's choice chemotherapy using capecitabine or vinorelbine or eribulin (IQWIG 11.10.2019)

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Outcome category Outcome Subscale Effect modifier Subgroup	Olaparib vs. physician's choice chemotherapy[a] Median time to event (months) or proportion of events (%) Effect estimation [95% CI]; p-value Probability[b]	Derivation of extent[c]
Anaemia (PT, severe AEs CTCAE grade ≥ 3)	NA vs. NA HR: 2.22 [1.05; 4.69]; 0.037 HR: 0.45 [0.21; 0.95][g] probability: "hint"	Outcome category: serious/severe side effects $0.90 \leq CI_u < 1.00$ greater harm, extent: "minor"
Neutropenia (PT, severe AEs CTCAE grade ≥ 3)	NA vs. NA HR: 0.32 [0.13; 0.79]; 0.014 probability: "hint"	Outcome category: serious/severe side effects $0.75 \leq CI_u < 0.90$ lesser harm, extent: "considerable"
Vascular disorders (SOC, severe AEs CTCAE grade ≥ 3)	NA vs. NA HR: 0.03 [0.00; 0.22]; < 0.001 probability: "hint"	Outcome category: serious/severe side effects $CI_u < 0.75$ and risk ≥ 5% lesser harm, extent: "major"
Nausea (PT, AE)	1.6 vs. 14.5 months HR: 1.69 [1.20; 2.37]; 0.003 HR: 0.59 [0.42; 0.83][g] probability: "hint"	Outcome category: non-serious/non-severe side effects $0.80 \leq CI_u < 0.90$ greater harm, extent: "minor"
Alopecia (PT, AE)	NA vs. NA HR: 0.12 [0.04; 0.34]; < 0.001 probability: "hint"	Outcome category: non-serious/non-severe side effects $CI_u < 0.80$ lesser harm, extent: "considerable"
General disorders and administration site conditions (SOC, AE)	7.9 vs. 1.5 months HR: 0.58 [0.40; 0.83]; 0.003 probability: "hint"	Outcome category: non-serious/non-severe side effects $CI_u < 0.90$ lesser harm, extent: "minor"

a: Capecitabine or vinorelbine or eribulin at the physician's discretion.
b: Probability provided if there is a statistically significant and relevant effect.
c: Estimations of effect size are made depending on the outcome category with different limits based on the CI_u.
d: No usable data are available; for reasons, see Section 2.7.4.3.2 of the full dossier assessment.
e: Since no events occurred in either study arm, the HR cannot be estimated.
f: The certainty of conclusions is not downgraded despite the high risk of bias (see Section 2.7.4.2 of the full dossier assessment).
g: Institute's calculation; reversed direction of effect to enable use of limits to derive the extent of the added benefit.

AE: adverse event; CI: confidence interval; CI_u: upper limit of confidence interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: hazard ratio; NA: not achieved; NC: not calculable; PT: Preferred Term; SAE: serious adverse event; SOC: System Organ Class; vs.: versus

Table: Number of patients censored on day 1 in the analysis of the time to deterioration (using the EORTC QLQ-C30) (IQWIG 12.12.2019)

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Study Outcome category	Olaparib (N = 205)		Physician's choice chemotherapy[a] (N = 97)		Difference between the study arms (in percentage points)
	Total number of patients censored on day 1	Proportion of patients censored on day 1 in comparison with ITT (%)	Total number of patients censored on day 1	Proportion of patients censored on day 1 in comparison with ITT (%)	
OlympiAD					
EORTC QLQ-C30 symptom scales					
Fatigue	17	8.3	23	23.7	15.4
Pain	15	7.3	26	26.8	19.5
Nausea and vomiting	14	6.8	22	22.7	15.9
Dyspnoea	17	8.3	25	25.8	17.5
Appetite loss	19	9.3	23	23.7	14.4
Insomnia	20	9.8	25	25.8	16.0
Constipation	18	8.8	24	24.7	15.9
Diarrhoea	14	6.8	22	22.7	15.9
EORTC QLQ-C30 functional scales					
Global health status	15	7.3	22	22.7	15.4
Physical functioning	13	6.3	22	22.7	16.4
Role functioning	19	9.3	23	23.7	14.4
Cognitive functioning	14	6.8	24	24.7	17.9
Emotional functioning	15	7.3	24	24.7	17.4
Social functioning	18	8.8	23	23.7	14.9

a: Capecitabine or vinorelbine or eribulin at the physician's discretion.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: intention to treat; N: number of analysed patients

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

Conform publicației *List of rare disease and synonyms*, datată 1 ianuarie 2020, Sindromul predispozant la cancer cauzat de prezența mutațiilor bialelelice BRCA 2 este încadrat ca fiind o afecțiune rară, codul ORPHA alocat fiind **319462.**

Gena BRCA 2 alături de gena BRCA 1 sunt identificate prin analiza indirectă a ADN-ului (analiza linkajului genetic) şi clonare poziţională. Prevalenţa mutaţiilor BRCA1 sau BRCA2 din celulele liniei germinale variază considerabil de la un grup etnic la altul şi în regiuni geografice diferite. Mutaţii populaţionale specifice şi mutaţii recurente au fost descrise la evreii Askenazi, în Islanda, Olanda, Suedia, Norvegia, Germania, Franţa, Spania, Canada şi ţările din estul şi sudul Europei.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Având în vedere datele existente pe site-ul OrphaNet, punctajul aferent acestui criteriu de evaluare este de 10 puncte acordat pentru pacienții adulți diagnosticați cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ, care prezintă mutații germinale ale genei BRCA2, neoplasm asociat Sindromului predispozant la cancer.

În România, conform informațiilor furnizate de către aplicant, neoplasmul mamar la adulți, stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ, care asociază mutații germinale ale genei BRCA1/2 și un status triplu negativ reprezintă o afecțiune rară, concluzie rezultată ca urmare a datelor preluate de la Institutul Național de Statistică (de unde a fost preluat nr. de rezidenți din România), de pe site-ul Globocan 2018 (de unde a fost preluată incidența cazurilor de cancer de sân în România), corelate cu estimări privind rata de progresie anuală a cancerului de sân din stadiu inițial până în stadiu avansat sau metastatic informație furnizată într-un articol din revista Oncologist, publicat în 2015, precum și cu estimări privind nr. de cazuri identificate cu neoplasm de sân cu status triplu negativ, care au fost furnizate într-un articol publicat în 2014 în revista Journal National Cancer Institute.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Olaparibum a primit clasifiarea BT 1	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - raport nepublicat SMC – raport nepublicat	**0**
2.2. IQWIG/G-BA – rapoarte publicate care demonstrează un beneficiu adițional față de comparator, fără restricții comparativ cu RCP	**15**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI Olaparibum în statele membre ale UE și Marea Britanie – 4 state	**10**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, , pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 luni	**10**
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul: a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durata mai mare de 3 luni	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet/statisticilor din țările europene/statisticile locale	**10**
TOTAL	**70**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Olaparibum cu indicația „***Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo) adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin*„ **evaluat pentru categoria de pacienți solicitată de către aplicant, întrunește punctajul de admitere 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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm întocmirea protocolului terapeutic pentru DCI Olaparibum având indicația: *Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin"* având în vedere categoria de pacienți pentru care a fost solicitată evaluarea.

Raport finalizat la data de: 16.12.2020

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu