



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OLAPARIBUM

INDICAȚII: în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie

Data depunerii dosarului

29.06.2020

Numărul dosarului

10395

Recomandare: adăugare linia I de tratament în cadrul indicației compensate





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Olaparibum

1.2. 1. DC Lynparza 100 mg comprimate filmate

1.2.2. DC Lynparza 150 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XX46

1.4. Data eliberării APP: 16.12.2014

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	100 mg 150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 1 iulie 2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Lynparza 100 mg comprimate filmate	9.279,04 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Lynparza 100 mg comprimate filmate	165,69 RON

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Lynparza 150 mg comprimate filmate	11.136,31 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Lynparza 150 mg comprimate filmate	198,86 RON

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Lynparza:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lynparza este indicat în monoterapie ca tratament de întreținere la pacienți adulți cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație	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. Comprimatele de	Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.



BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.	100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.	
---	---	--

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Olaparibum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 103.

Condițiile de rambursare a medicamentului Olaparibum ca terapie pentru indicația menționată la pct. 9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

„**I. Indicații:** în monoterapie ca tratament de întreținere la pacienți adulți cu carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

II. Criterii de includere:

- a. vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.



c. diagnostic de carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară

d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO

e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă

f. boală sensibilă la sărurile de platină

g. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125)

h. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a. persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)

b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută

c. tratament anterior cu inhibitori PARP

d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni

e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)

f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni

g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate

h. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți

i. sarcină sau alăptare

IV. Durata tratamentului: până la progresie în absența beneficiului clinic sau apariția de toxicități inacceptabile;

V. Forma de administrare:

400 mg (8 capsule a 50 mg) x 2/zi p.o.; la nevoie, doza se scade la 200 mg x 2/zi și ulterior la 100 mg x 2/zi

VI. Monitorizare:

a. Imagistic prin examen CT/RMN

b. hemoleucograma - lunar

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

a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A

b. insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

c. status de performanță ECOG 2-4

d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)



VIII. Prescriptori:

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Creare adresabilitate pacienți: Cancerul ovarian este diagnosticat în aproximativ 60% din cazuri în stadii avansate (FIGO III/IV) datorită simptomatologiei nespecifice, prognosticul fiind în general unul defavorabil cu supraviețuire limitată la aproximativ 30% din cazuri la 5 ani.

Pentru cazurile nou diagnosticate, standardul terapeutic presupune intervenția chirurgicală urmată de chimioterapie adjuvantă (la care se poate asocia bevacizumab) sau, în funcție de starea generală a pacientei, chimioterapie neoadjuvantă urmată de chirurgie de citoreducție completă a tumorii macroscopice în vederea obținerii unei remisiuni clinice complete, intenția fiind una curativă.

Cu toate ca tratamentul de prima linie determină o rată bună de răspuns și remisiune completă care poate dura între 18-24 de luni, aproximativ 70% din cazuri recad în următorii 3 ani de zile. Odată cu apariția recăderii, posibilitatea de a controla progresia bolii către stadiul terminal și deces devine limitată. Cancerul ovarian recurent este incurabil, tratamentul presupune cure succesive de chimioterapie, cu efecte adverse și toxicitate cumulativă iar intervalul dintre recăderi se reduce progresiv, urmare a dezvoltării unei rezistențe la tratament (supraviețuirea fără progresie scade la aproximativ 10 luni, în linia a II a de tratament, până la 4 luni, la a 5 a cură de chimioterapie).

Consensul ESMO-ESGO cu privire la cancerul ovarian menționează în baza datelor clinice recente, beneficiul terapiei de întreținere pentru consolidarea răspunsului terapeutic, întârzierea recăderii bolii și a inițierii unei noi cure de chimioterapie.

Olaparib, inhibitor al enzimelor de tip polimeraza PARP (PARPi), implicate în procesul de reparare a leziunilor monocatenare ale ADN rezultate în urma procesului de replicare celulară, a dovedit activitate antitumorală în tipurile de cancer asociate cu defecte de recombinare omologă ale ADN (homologous recombination repair – HRR) cum sunt cele care prezintă mutații ale genelor BRCA. De asemenea este dovedit faptul că defectul de reparare omologă a ADN reprezintă unul dintre factorii determinanți ai sensibilității la chimioterapie pe bază de compuși de platină în cancerul ovarian și în alte tipuri de cancer. În studiul SOLO-2 olaparib a demonstrat întârzierea clinic relevantă a progresiei bolii, ca tratament de întreținere, în linia a II a, pentru carcinomul ovarian avansat, recidivat, sensibil la chimioterapie pe bază de platină, pentru paciente care prezentau mutații BRCA, cu beneficiul suplimentar al unei bune calități a vieții și întârzierii ciclurilor ulterioare de chimioterapie.

Studiul SOLO-1 cu olaparib în prima linie, ca tratament de întreținere, la paciente cu carcinom ovarian avansat și mutație BRCA cu răspuns la chimioterapie de linia I pe bază de platină, a confirmat faptul că administrarea precoce



induce instalarea unei remisiuni de lungă durată și a determinat o reducere de 70% a riscului de progresie (HR 0,30 [CI] of 0.23 to 0.41) după un interval median de urmărire de 41 de luni. Tratamentul de întreținere cu olaparib în linia I a fost administrat pe o durată limitată la 2 ani sau până la progresie însă mediana de supraviețuire fără progresie (PFS) nu a fost atinsă pe durata intervalului de urmărire ceea ce validează beneficiul substanțial asupra controlului afecțiunii prin comparație cu monitorizarea de rutină a evoluției. Analiza Kaplan-Meier la 3 ani a arătat o rată a supraviețuirii fără progresie de 60%, în brațul cu olaparib comparativ cu 27% în brațul placebo, ceea ce confirmă menținerea durabilă a controlului asupra evoluției bolii, inclusiv după oprirea tratamentului. Rezultatele analizei de sensibilitate a timpului până la următoarea terapie sau deces au estimat o diferență de aproximativ 3 ani pentru mediana supraviețuirii fără progresie la olaparib versus placebo. Mediana supraviețuirii fără progresie în brațul placebo a fost de 13.8 luni. Durata remisiunii observate cu olaparib în linia I este semnificativ mai lungă comparativ cu remisiunea obținută în linia a II a de tratament dacă dezvoltă rezistență la chimioterapia cu compuși de platină. Pacientele nou diagnosticate cu cancer ovarian reprezintă singura categorie la care terapia de primă intenție are potențial curativ comparativ cu terapiile subsecvente.

Includerea liniei I de tratament cu olaparib ca terapie de întreținere permite pacientelor cu cancer ovarian și mutație BRCA, cu răspuns la chimioterapia de prima linie, obținerea unei remisiuni durabile în urma unui tratament limitat la 2 ani, creșterea supraviețuirii generale pentru o afectare grevată de pronostic nefavorabil, o calitate bună a vieții și reducerea numărului de cure subsecvente de chimioterapie cu toxicitate cumulativă.

Posologia facilă pentru Lynparza comprimate filmate presupune administrarea a 4 comprimate filmate/zi (două comprimate de 150 mg de două ori pe zi) comparativ cu Lynparza capsule cu 16 capsule/zi (opt capsule de 50 mg de două ori pe zi), ceea ce reprezintă un beneficiu esențial de simplificare a schemei de administrare pentru categoria de pacienți pe care o vizează, ceea ce contribuie la asigurarea complianței terapeutice necesare. Lynparza capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Lynparza comprimate (100 mg și 150 mg) folosind raportul 1 miligram per 1 miligram din cauza diferențelor referitoare la doze și biodisponibilitate ale fiecărei forme farmaceutice. Prin urmare, trebuie urmate recomandările specifice de calculare a dozei pentru fiecare formă farmaceutică.

Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Olaparibum este compensat în regim 100%. Detinatorul autorizației de punere pe piață solicită includerea liniei I ca tratament de întreținere după chimioterapia de prima linie, în Sublista C, Secțiunea C2, P3 Programul Național de Oncologie și actualizarea protocolului terapeutic conform RCP, prin includerea comprimatelor filmate 100 mg respectiv 150 mg pentru simplificarea schemei de administrare.



Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Olaparibum este rambursat în linia I de tratament în 7 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Conform informațiilor furnizate de către aplicant, aceste state sunt reprezentate de: Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Luxemburg, Olanda, și Suedia.

★ **Costurile terapiei anuale cu Lynparza capsule 50 mg**

Lynparza 50 mg capsule se prezintă sub o formă de ambalare Cutie x 448 capsule (4 flacoane x 112 capsule) cu un preț de 22.272,63 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Conform RCP, doza recomandată de Lynparza este 400 mg (opt capsule) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg, ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: $49,72 \times 16 \times 365 = 290.364,80$ Lei.

★ **Costurile terapiei anuale cu Lynparza comprimate 150 mg respectiv 100 mg**

Lynparza 100 mg comprimate se prezintă sub o formă de ambalare Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. cu un preț de 9.279,04 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA). Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.

Lynparza 150 mg comprimate se prezintă sub o formă de ambalare Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. cu un preț de 11.136,31 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

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. Comprimatele de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei. Costul anual al terapiei cu Lynparza 150 mg comprimate filmate este de: $198,86 \times 4 \times 365 = 290.335,60$ Lei.

Concluzie:

Medicamentul cu DCI Olaparibum cu cele două forme comprimate 100 mg respectiv 150 mg, indicat în: „monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie” determina un impact bugetar neutru, contribuind la simplificarea schemei de tratament și implicit creșterea complianței la terapie pentru pacientele cu indicația menționată la punctul 1.9.

Raport finalizat la data de: 18.08.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu