



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: OLAPARIBUM**

**INDICAȚIE:** *în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant*

**Data depunerii dosarului**

**07.04.2023**

**Număr dosar**

**11258**

**Actualizarea protocolului terapeutic  
prin includerea unui segment populațional**

## 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: 16.12.2014  
 1.6. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia  
 1.7. Tip DCI: cunoscută  
 1.8. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
Concentrația	100 mg	150 mg
Calea de administrare	orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (3 ani)	

- 1.9. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023:

	Lynparza 100 mg	Lynparza 150 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	11515,74 lei	11515,74 Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	205,63 Lei	205,63 Lei

- 1.10. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Lynparza comprimate filmate (1):

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lynparza este indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu	Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab pentru cancerul ovarian sau în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru cancerul de prostată sau tratament endocrin este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. Comprimatele	Se recomandă ca pacienții să fie tratați pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate nacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.



chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant	de 100 mg sunt disponibile pentru reducerea dozei.	
---	--	--

### Grupe speciale de pacienți

#### **Vârșnici**

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  $\leq 30$  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.

### 1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 12.04.2023, medicamentul cu DCI Olaparibum este inclus în 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 în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, **P3: Programul național de oncologie**, poziția 153. Tratamentul cu acest medicament se efectuează conform contractului cost-volum nr. P6804/ 01.09.2022, pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și se poate administra și în regim de spitalizare de zi<sup>2</sup>.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Olaparibum aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este cuprins în Anexa nr. 2. Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni, poziția 10, cod protocol L002G si este următorul<sup>3</sup>:

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM**

A. (...)

**B. Indicația terapeutică - Neoplasm mamar (face obiectul unui contract cost-volum)**

*Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-) la*



*pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.*

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

**I. Criterii de includere:**

- Vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
  - Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
  - Stadiu local avansat sau metastatic.
  - Status triplu negativ (HR-/HER2-).
  - Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
  - Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

**Nota:** pot beneficia de olaparib pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

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

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

**III. Durata tratamentului:**

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

**IV. Forma de administrare:**

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

**V. Monitorizare:**

- imagistic prin examen CT/RMN.
- hemoleucograma - lunar.

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

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.

- *Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).*
- *Status de performanță ECOG 2-4.*
- *Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).*

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

C. (...)

## 2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață AstraZeneca AB, Suedia respectiv AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat actualizarea protocolului terapeutic, în acord cu prevederile Ordinului Nr. 861/2014, Anexa 11, Tabelul nr. 1 – „Criteriile pentru adaugarea unei DCI compensate” - cu adăugarea unui nou segment populațional în cadrul indicației compensate („Neoplasm mamar”) [segmentul populațional nou: “Lynparza (DCI Olaparibum) este indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant”], conform indicației terapeutice actualizate aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), conform deciziei CE nr. C(2022)5716 (final) din 02.08.2022, privind modificarea autorizației de punere pe piață (APP).

**Lynparza (DCI Olaparibum)** a fost primul tratament specific autorizat pentru cancerul de sân cu mutații germinale ale genelor BRCA (*gBRCAm*)<sup>31-33</sup>, fiind inițial aprobat în Uniunea Europeană (UE) în indicația: “Neoplasm mamar – 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.”

→ **indicația compensată în momentul de față în România**, care face obiectul unui **contract cost-volum (compensare condiționată)**: „Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-) la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.”

În luna august 2022, prin **decizia Comisiei Europene nr. C(2022)5716 (final) / 02.08.2022** privind modificarea autorizației de punere pe piață (APP) pentru medicamentul **Lynparza (DCI Olaparib)**, de extindere a **indicației terapeutice “Neoplasm mamar”** pentru adăugarea unui segment populațional nou, respectiv în tratamentul adjuvant al cancerului de sân, indicația terapeutică actualizată incluzând **grupul populațional nou**: “*indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în*



stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant”, decizie ce a avut la bază rezultatele studiului clinic OlympiA.<sup>15,34,35</sup>

### 3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/**pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament** pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

#### 3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI Olaparibum în indicația compensată, *“Neoplasm mamar”*: *“în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant”*, răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent, la o categorie de pacienți cu o afecțiune malignă cu risc înalt.

Neoplasmul mamar este **cea mai frecventă formă de cancer la nivel mondial**, a cincea cea mai frecventă cauză de deces prin cancer și **principala cauză de deces prin cancer la femei**, cu 685.000 de decese estimate anual.<sup>4,5</sup> La nivel mondial, cancerul de sân la femei prezintă o rată de incidență ajustată în funcție de vârstă de 48 la 100.000, cu peste 2 milioane de cazuri noi de cancer de sân diagnosticate în 2020<sup>6</sup> Cancerul de sân la bărbați este rar, reprezentând <1% din toate cancerurile la bărbați și <1% din toate cancerurile de sân.<sup>7</sup>

Cancerul de sân poate fi împărțit în patru subtipuri moleculare în funcție de prezența receptorilor hormonali (HR) și a statusului HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*): HR-pozitiv/HER2-negativ; TNBC (cancer de sân triplu negativ); HER2-pozitiv/HR-negativ; HR-pozitiv/HER2-pozitiv; clasificarea pacienților în aceste subgrupe poate oferi detalii referitoare la tratament și la prognosticul bolii.<sup>9,10</sup> Pacienții pot fi, de asemenea, clasificați în funcție de gradul de risc.<sup>11-13</sup> În studiul OlympiA (*Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer*), boala cu risc înalt este definită de riscul de recidivă și este clasificată după statusul biomarkerului și prezența bolii reziduale sau prezența bolii pozitive patologic confirmate la nivelul ganglionilor limfatici, în urma tratamentului local și a chimioterapiei adjuvante sau neoadjuvante.<sup>16</sup> Prezența mutațiilor BRCA crește riscul pacientului de a dezvolta cancer mamar; femeile cu o mutație germinală a BRCA (*gBRCAm*) au un risc de 45-65% pe parcursul vieții de a dezvolta cancer de sân.<sup>5</sup> De obicei, pacienții purtători de mutații germinale BRCA (*gBRCAm*) sunt mai tineri și au antecedente familiale de cancer mamar și/sau ovarian.

Diagnosticul de cancer mamar la pacienții cu mutații germinale ale genei BRCA (*gBRCAm*) este pus la o vârstă considerabil mai tânără în comparație cu cei fără *gBRCAm*.<sup>17</sup> 75% dintre pacienții cu mutații gBRCA au vârsta mai

mică de 50 de ani la momentul diagnosticului.<sup>18</sup> Pacienții cu neoplasm mamar și gBRCAm prezintă o afecțiune agresivă, în general dezvoltă tumori cu grad înalt și expresie crescută a Ki67.

Cancerul mamar cu mutații ale genelor BRCA (*BRCAM*) are caracteristici tumorale distincte în comparație cu populația cu cancer mamar fără mBRCA, adesea caracterizată printr-un **fenotip mai agresiv și o povară clinică a bolii mai mare**, făcându-l un indicator important al prognosticului și evoluției ulterioare.<sup>19</sup>

Pacienții care prezintă *gBRCAm* au un **risc semnificativ mai mare de recidivă** în raport cu populația de pacienți non-*BRCAM*. Într-un studiu de cohortă al pacienților cu cancer de sân în stadiu incipient, s-a observat că boala *BRCAM* se asociază cu un risc semnificativ mai mare de recidivă versus boala non-*BRCAM* (*BRCA1*: hazard ratio 1,14; 95% CI 1,02, 1,28; p=0,02; *BRCA2*: hazard ratio 1,32; 95% CI 1,19, 1,47; p<0,001).<sup>20</sup> În plus, o meta-analiză amplă care a analizat o populație extinsă de pacienți cu cancer mamar incipient, a demonstrat că **pacienții cu *BRCAM* au o supraviețuire fără recidivă și o supraviețuire fără metastaze la distanță semnificativ mai redusă** în comparație cu pacienții cu boală non-*BRCAM* (raportul de risc 1,76 și, respectiv, 1,80).<sup>21</sup> Pacienții cu *BRCAM* sunt, de asemenea, mai predispuși să dezvolte **un număr mai mare de metastaze în variate locații și să dezvolte metastaze cerebrale mai devreme** față de cei cu boală non-*BRCAM*.<sup>22</sup>

Cancerul de sân este asociat cu o povară financiară înaltă; tratamentul pentru boala avansată implică adesea intervenții mai intensive și mai invazive în raport cu în stadiile incipiente, crescând costurile și utilizarea resurselor de îngrijiri de sănătate<sup>23,24</sup>. De asemenea, costurile indirecte contribuie la povara economică a cancerului mamar, acestea incluzând pierderile în productivitatea muncii, care pot crește odată cu progresia bolii.<sup>25, 26</sup> **Pentru pacienții cu cancer mamar cu mutații germinale ale genei BRCA (*gBRCAm*), care sunt mai tineri, impactul financiar personal al bolii poate fi mai mare**, din cauza responsabilităților de muncă și/sau de îngrijire a copiilor pe care le au<sup>27</sup>; utilizarea unor terapii eficiente, în stadiile incipiente ale bolii în care obiectivul tratamentului este unul curativ, are potențialul de a crește ratele de remisiune pe termen lung și de a crește procentul de pacienți care nu mai necesită tratament ulterior, reducând astfel povara pe termen lung a cancerului mamar metastatic asupra cheltuielilor din sistemele de îngrijiri de sănătate.

*Obiectivul principal al tratamentului* pentru pacienții cu cancer mamar în stadiul incipient este unul curativ și este reprezentată de remisiunea pe termen lung. Abordarea terapeutică actuală în cancerul de sân în stadiu incipient implică o asociere de chimioterapie neoadjuvantă și/sau adjuvantă, intervenție chirurgicală (fie mastectomie, fie intervenție chirurgicală de conservare a sânului), radioterapie și terapie endocrină.<sup>9,10</sup> Cu toate acestea, ratele de recidivă rămân ridicate cu toate ca obiectivul terapiei are intenție curativă<sup>8</sup>, iar prognosticul este mai rezervat la pacienții considerați cu risc crescut (boală reziduală după intervenție chirurgicală).<sup>28,29</sup> Ratele de supraviețuire scad dramatic odată ce pacienții progresează spre o boală mai avansată<sup>13</sup> și s-a observat, de asemenea, că **prognosticul variază în funcție de statusul mutației BRCA**.<sup>30</sup>



Dincolo de chimioterapia (neo)adjuvantă, chirurgie, radioterapie și terapia endocrină, nu sunt disponibile soluții terapeutice pentru tratamentul cancerului de sân *BRCAM*, HER2-negativ, în stadii incipiente. Prin urmare, **există o nevoie neadresată substanțială pentru un tratament care să întârzie recidiva și să extindă supraviețuirea generală** la pacienții cu cancer de sân *BRCAM* în stadii incipiente, HER2-negativ, cu risc înalt, în context adjuvant, în care intenția tratamentului este unul potential curativ cu remisiuni pe termen lung.

**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). Enzimele PARP sunt necesare pentru repararea eficientă a leziunilor monocatenare ale ADN, iar un aspect important al fenomenului de reparare indus de PARP este faptul că, după modificarea cromatinei, PARP se auto-modifică și disociază din ADN pentru a facilita accesul la enzimele BER (base excision repair). Atunci când olaparib se leagă de situsul activ al PARP asociat cu ADN, împiedică disocierea PARP pe care îl prinde în legătura cu ADN-ul, blocând procesul de reparare. În replicarea celulară se produce leziunea ambelor lanțuri ADN în momentul în care separarea lanțurilor ADN ajunge la punctul de asociere PARP-ADN. În celulele normale, procesul de reparare prin recombinare omologă (HRR) asigură o reparare eficientă a acestor leziuni ADN la nivelul ambelor lanțuri. În celulele tumorale care nu prezintă componentele funcționale de importanță critică ale HRR sau dacă HRR nu este eficient, așa cum se întâmplă în cazul genelor BRCA1 sau 2, leziunile ambelor lanțuri ADN nu pot fi reparate corespunzător sau eficient, rezultatul fiind un deficit semnificativ de recombinare omologă (DRO). În schimb, se activează căi alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină un grad înalt de instabilitate genomică. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale. Calea HRR ar putea fi compromisă prin alte mecanisme, deși anomalia determinantă și gradul de penetrare nu sunt complet elucidate.<sup>1</sup>

Lynparza (DCI Olaparibum), primul inhibitor al enzimelor de tip polimerază PARP (PARPi) autorizat de EMA, este aprobat în momentul de față în Uniunea Europeană (UE) pentru tratamentul neoplasmului mamar, carcinomului ovarian, cancerului de prostată și adenocarcinomului pancreatic.<sup>1</sup>

**Studiul OlympiA** este un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat placebo (NCT02032823, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823>) care a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu Olaparib în context adjuvant la pacienții cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale BRCA1/2 (*gBRCAM*), care au terminat tratament local curativ și chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă.<sup>1</sup>

Studiul a atins obiectivul primar, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără boală invazivă (SFBI) în grupul cu olaparib comparativ cu placebo. Două sute opt zeci și patru (284) de pacienți au



avut evenimente de SFBI, ceea ce reprezintă 12% dintre pacienții din grupul cu olaparib și 20% dintre pacienții din grupul cu placebo.<sup>1</sup> Au fost observate îmbunătățirea semnificativă statistic a supraviețuirii generale (SG) și a supraviețuirii fără metastaze la distanță (SFMD) în grupul cu olaparib comparativ cu placebo<sup>15</sup>

Rezultatele de eficacitate în setul complet de analiză sunt sumarizate mai jos (cf. tabel 10 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului)<sup>1</sup>

**Tabelul 10 Rezultatele de eficacitate pentru tratamentul adjuvant la pacienți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu mutație germinală *BRC1* din studiul OlympiA**

	Olaparib 300 mg de două ori pe zi (N=921)	Placebo (N=915)
<b>SFBI (maturitate 15%) – data limită 27 martie 2020</b>		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	106:921 (12)	178:915 (20)
RR (II 99,5%) <sup>a</sup>	0,58 (0,41, 0,82)	
Valoare p (bi-direcțional) <sup>b</sup>	0,0000073	
Proporție (II 95%) pacienți fără boală invazivă la 3 ani <sup>c</sup>	86 (83, 88)	77 (74, 80)
<b>SFMD (maturitate 13%) – data limită 27 martie 2020</b>		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	89:921 (10)	152:915 (17)
RR (II 99,5%) <sup>a</sup>	0,57 (0,39, 0,83)	
Valoare p (bi- direcțional) <sup>b</sup>	0,0000257	
Proporție (II 95%) pacienți fără metastaze la distanță la 3 ani <sup>c</sup>	88 (85, 90)	80 (77, 83)
<b>SG (maturitate 10%) – data limită 12 iulie 2021</b>		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	75:921 (8)	109:915 (12)
RR (II 98,5%) <sup>a</sup>	0,68 (0,47, 0,97)	
Valoare p (bi- direcțional) <sup>b</sup>	0,0091	
Proporție (II 95%) pacienți în viață la 3 ani <sup>c</sup>	93 (91, 94)	89 (87, 91)
Proporție (II 95%) pacienți în viață la 4 ani <sup>c</sup>	90 (87, 92)	86 (84, 89)

<sup>a</sup> Pe baza unui model Cox stratificat al riscului proporțional, o valoare <1 indică un risc mai mic cu olaparib comparativ cu placebo.

<sup>b</sup> Valoare p obținută cu un test *log-rank* stratificat.

<sup>c</sup> Procentele sunt calculate cu ajutorul estimărilor KM.

II = interval de încredere; SFMD = supraviețuire fără metastaze la distanță; SFBI = supraviețuirea fără boală invazivă; KM = Kaplan-Meier; SG = supraviețuirea generală.

Rezultatele studiului OlympiA au demonstrat că un an de tratament adjuvant cu Olaparib poate întârzia semnificativ progresia către boală avansată și poate prelungi supraviețuirea într-o populație cu cancer de sân în stadii incipente, cu risc ridicat, HER2-negativ, *gBRCAm*. Prin urmare, tratamentul cu Olaparib (Lynparza) are potențialul de a conduce la o schimbare benefică în tratamentul acestor pacienți, abordând nevoia clinică considerabilă neadresată de tratamente individualizate, specifice, pentru această populație de pacienți.

#### Recomandările ghidurilor de tratament

- **Ghidurile NCCN, 2023(v4)** – recomandă<sup>37</sup> Olaparib ca regim terapeutic preferat în context adjuvat pentru pacienții cu cancer mamar în stadii incipente, HER2-negativ, cu mutații *gBRCAm*:

- Terapia adjuvantă cu Olaparib (în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin) trebuie luată în considerare timp de 1 an pentru pacienții cu *gBRCAm* și:

- TNBC (cancer mamar triplu negativ)
- + boală ≥pT2 sau ≥pN1 după chimioterapie adjuvantă, SAU
- + boală reziduală după chimioterapie neoadjuvantă
- HR-pozitiv/HER2-negativ



- +  $\geq 4$  ganglioni limfatici pozitivi după chimioterapie adjuvantă, SAU
- + boală reziduală după chimioterapie neoadjuvantă și un scor CPS+EG  $\geq 3$

- **Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO)** a recunoscut eficacitatea Olaparib și potențialul său de tratament în practica clinică, ca terapie în context adjuvant la pacienții cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2-negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 (*gBRCAm*), acordând un **scor ESMO-MCBS: A** la **ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)**, cel mai mare scor care indică o magnitudine substanțială a beneficiului terapiei în contextul tratamentului cu intenție curativă. (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-331-1>) (N.B. cele mai înalte scoruri ESMO-MCBS<sup>38</sup> în cadrul tratamentului cu intenție curativă sunt A și B, iar în contextul non-curativ 4 și 5 și indică magnitudinea beneficiului terapiei)

- **Ghidurile ASCO** (American Society of Clinical Oncology) – recomandă<sup>39</sup> pentru pacienții cu cancer de sân în stadiu incipient, HER2-negativ, cu risc crescut de recidivă și mutații germinale BRCA, 1 an de tratament adjuvant cu Olaparib după finalizarea chimioterapiei (neo)adjuvante și a terapiei locale.

De asemenea, **autoritatea din domeniul sănătății din Franța - Haute Autorité de Santé (HAS)**, a acordat din luna martie 2022 un aviz de acces timpuriu (pre-autorizare) la tratamentul cu Olaparib (Lynparza) „ca monoterapie sau în combinație cu terapia hormonală pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu cancer de sân în stadiu incipient, cu risc înalt, HER2 negativ, cu o mutație germinală a genelor BRCA1/2, care au fost tratați anterior cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă”. ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-4/lynparza\\_ap36\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-4/lynparza_ap36_decision_et_avis_ct.pdf)).

### 3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, medicamentul cu DCI Olaparibum este menționat 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*, inclus în sublista C, la Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, P3: *Programul național de oncologie*, poziția 153.

### 3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI OLAPARIBUM (DC LYNPARZA) este rambursat în procent de 100% în 3 state membre ale Uniunii Europene, pentru indicația actualizată conform RCP: Germania, Franța și Luxemburg.

#### 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Olaparib cu indicația „*în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant.*” **întrunește criteriile de adăugare** 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.

#### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 prin completarea protocolului de prescriere a DCI Olaparibum cu includerea noului segment populațional.

#### Referințe bibliografice

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Lynparza. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221216158017/anx\\_158017\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221216158017/anx_158017_ro.pdf), accesat July 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 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”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocolelor 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;
5. National Cancer Institute. Cancer Statistics. Accessed 06.12.2021, 2021. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics> accesat July 2023;
6. GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, females, all ages. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>. accesat July 2023;
7. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol*. Aug 2017;44(4):267-272. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.11.002
8. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast Cancer Development and Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, and Molecular Pathogenesis. *Genes Dis*. 2018;5(2):77-106.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 5.2020. 2020;
10. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Aug 1 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
11. Ragaz J, Ariel IM. High-Risk Breast Cancer: Definition of the Risk. In: Ragaz J, Ariel IM, eds. *High-Risk Breast Cancer: Diagnosis*. Springer Berlin Heidelberg; 1989:3-23.
12. Schneeweiss A, Möbus V, Tesch H, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer



(GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Jan 2019;106:181-192. doi:10.1016/j.ejca.2018.10.015;

13. Jahn SW, Bösl A, Tsybrovskyy O, et al. Clinically high-risk breast cancer displays markedly discordant molecular risk predictions between the MammaPrint and EndoPredict tests. *British journal of cancer*. Jun 2020;122(12):1744-1746. doi:10.1038/s41416-020-0838-2;

14. Holleczer B, Stegmaier C, Radosa JC, Solomayer E-F, Brenner H. Risk of Loco-Regional Recurrence and Distant Metastases of Patients with Invasive Breast Cancer up to Ten Years After Diagnosis – Results From a Registry-Based Study from Germany. *BMC Cancer*. 2019;19(1):520;

15. Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 Status on Distant Recurrence in Early Stage Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):449-455;

16. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2394-2405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215;

17. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, et al. Targeted Sequencing of BRCA1 and BRCA2 Across a Large Unselected Breast Cancer Cohort Suggests That One-Third of Mutations Are Somatic. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1532-1538;

18. Mavaddat N et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134-147;

19. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Oct 2016;95(40):e4975. doi:10.1097/md.0000000000004975;

20. Force J, Plichta J, Stashko I, Kimmick G, Westbrook K, Sammons S, Hwang S, Hyslop T, Kauff N, et al. Distinct biological signatures describe differences in BRCA mutated subgroups [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr P3-08-07;

21. Quek R, Mardekian J, Burk C. Germline BRCA Mutations (gBRCAmut) on Breast Cancer (BC) Outcomes: A Large Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):e12575-e12575;

22. Zavitsanos PJ, Wazer DE, Hepel JT, Wang Y, Singh K, Leonard KL. BRCA1 Mutations Associated With Increased Risk of Brain Metastases in Breast Cancer: A 1: 2 Matched-pair Analysis. *Am J Clin Oncol*. Dec 2018;41(12):1252-1256. doi:10.1097/coc.0000000000000466;

23. Lo-Fo-Wong DN, Sitnikova K, Sprangers MA, de Haes HC. Predictors of Health Care Use of Women with Breast Cancer: A Systematic Review. *The breast journal*. Sep-Oct 2015;21(5):508-13. doi:10.1111/tbj.12447;

24. Sun L, Legood R, dos-Santos-Silva I, Gaiha SM, Sadique Z. Global Treatment Costs of Breast Cancer by Stage: A Systematic Review. *PloS ONE*. 2018;13(11):e0207993;

25. Wan Y, Gao X, Mehta S, Wang Z, Faria C, Schwartzberg L. Indirect costs associated with metastatic breast cancer. *Journal of medical economics*. Oct 2013;16(10):1169-78. doi:10.3111/13696998.2013.826228;

26. Ferrier C, Thebaut C, Levy P, et al. Absenteeism and Indirect Costs During the Year Following the Diagnosis of an Operable Breast Cancer: A Prospective Multicentric Cohort Study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020:101871.

27. Gordon L, Scuffham P, Hayes S, Newman B. Exploring the economic impact of breast cancers during the 18 months following diagnosis. *Psychooncology*. Dec 2007;16(12):1130-9. doi:10.1002/pon.1182;

28. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. Jul 12 2014;384(9938):164-72. doi:10.1016/s0140-6736(13)62422-8;

29. Zetterlund L, Celebioglu F, Hatschek T, Frisell J, de Boniface J. Long-term prognosis in breast cancer is associated with residual disease after neoadjuvant systemic therapy but not with initial nodal status. *British Journal of Surgery*. 2021;108(5):583-589. doi:10.1002/bjs.11963

30. De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, et al. Clinical Outcome of Breast Cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations According to Molecular Subtypes. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-9;

31. American Association for Cancer Research. FDA Approves First Targeted Therapeutic for BRCA-mutant Breast Cancer. Available at <https://www.aacr.org/blog/2018/01/12/fda-approves-first-targeted-therapeutic-for-brca-mutant-breast-cancer/> 2018 (accesat july 2023);

32. Caulfield S, Davis CC, KF B. Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a BRCA1/2 Mutation. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(2):167-174;

33. AstraZeneca. Lynparza approved in EU for the treatment of germline BRCA-mutated HER2-negative advanced breast cancer. Available at <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/lynparza-approved-in-eu-for-the-treatment-of-germline-brca-mutated-her2-negative-advanced-breast-cancer-10042019.html>. 2019 (accesat july 2023);

34. Assessment report - Lynparza - European Medicines Agency - EMA/651123/2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0051-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) accesat july 2023;



35. Decizia Comisiei Europene C(2022)5716 (final) din 2.8.2022 de modificare a termenilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentul „Lynparza - Olaparib”, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220802156562/dec\\_156562\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220802156562/dec_156562_ro.pdf) accesat july 2023;

36. Geyer C.E. Jr, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159.

37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023 – March 23,2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. accesat july 2023;

38. ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1, accesibil la: <https://www.esmo.org/content/download/288502/5736211/1/esmo-mcbs-booklet.pdf> accesat july 2023;

39. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. [https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer?intcmp=ws\\_ascoorg\\_gdlns\\_hereditarybreastcancer\\_site\\_pressrelease\\_061621\\_#/143725](https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer?intcmp=ws_ascoorg_gdlns_hereditarybreastcancer_site_pressrelease_061621_#/143725) accesat july 2023;

40. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de :20.09.2023

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