



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: OLAPARIBUM

**INDICAȚIE:** *în asociere cu bevacizumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică*

Data depunerii dosarului

01.03.2021

Număr dosar

4583

**Adaugare linie de tratament**

**Actualizare protocol terapeutic**



## 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: 08.05.2018  
1.6. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia  
1.7. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă  
1.8. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

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

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lynparza 150 mg comprimate filmate</b>	<b>11.136,31 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lynparza 150 mg comprimate filmate</b>	<b>198,86 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lynparza 100 mg comprimate filmate</b>	<b>9.279,04 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lynparza 100 mg comprimate filmate</b>	<b>165,69 lei</b>

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

<b>Indicație</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Lynparza în asociere cu bevacizumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă	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. Atunci când Lynparza este utilizat în asociere cu bevacizumab în tratamentul de întreținere de primă linie în carcinomul	Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.



răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică.	ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară după finalizarea primei linii de chimioterapie pe bază de platină împreună cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni	
--	---	--

#### 1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 01.08.2021, medicamentul cu DCI Olaparibum este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1, 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 102. Tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

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

##### **1. Indicația terapeutică:**

**1. în monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte 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.**

**2. tratament de întreținere (monoterapie) 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.**

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

- Vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0 - 2; ECOG 2 - 4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt/ carcinom ovarian seros epitelial de grad înalt recidivat inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă
- boală sensibilă la sărurile de platină-în caz de recidiva
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCIG (CA125) - pentru ambele indicații
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță



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

- a. Persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  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

## **III. Durata tratamentului:**

Pentru indicația 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Pentru indicația 2 - până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

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

1. capsule: 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

2. 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). Olaparib capsule (50 mg) nu trebuie înlocuite cu Olaparib 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.

## **V. Monitorizare:**

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

**VI. 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)

**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.

## **2. Indicația terapeutică - Neoplasm mamar**

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 antracilină 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 maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

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

- a. Vârstă peste 18 ani;



- b. ECOG 0 - 2; ECOG 2 - 4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
  - c. 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.
  - d. Stadiu local avansat sau metastatic.
  - e. Status triplu negativ (HR-/HER2-).
  - f. Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
  - g. 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 boală progresivă la medicamentul respectiv.

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

- a. 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).
- b. Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
- c. Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- d. Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- e. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- f. Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.
- g. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.
- h. 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:**

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

**VI. 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).

**VII. Prescripți:** 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 UNEI DCI COMPENSATE**

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANM, 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.

Compania a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Olaparib prin includerea unei noi linii de tratament, respectiv: *„în asociere cu bevacizumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică.”.*

## 2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul Ovarian - practica clinică

Afecțiunea este diagnosticată 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 în general una curativă. Cu toate că tratamentul de prima linie determină o rată bună de răspuns și remisiune acesta durează în medie (mPFS) până la 12 luni, dacă post chimioterapie nu este instituit un tratament de întreținere. Aproximativ 70% dintre cazuri recad în următorii 3 ani de zile.

Consensul ESMO-ESGO din 2019 cu privir la cancerul ovarian menționează, în baza datelor clinic din ultimii ani, beneficiul terapiei de întreținere pentru consolidarea răspunsului terapeutic din prima linie de tratament, obținerea unei remisiuni durabile, întârzierea recăderii bolii și a inițierii unei noi cure de chimioterapie.

Cancerul ovarian în stadii avansate este de regulă incurabil, însă pacientele nou diagnosticate cu această afecțiune reprezintă în general categoria la care intervenția terapeutică are potential curativ.

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 cumulative iar intervalul dintre recăderi se reduce progresiv, urmare a dezvoltării unei rezistențe la tratament (PFS scade de la aproximativ 10 luni, în linia a 2a de tratament până la 4 luni la a 5a cură de chimioterapie).

Date din studiul ICON8, care a comparat o serie de regimuri de chimioterapie pe bază de carboplatină-paclitaxel la paciente nou-diagnosticate cu neoplasm ovarian au arătat faptul că o categorie dintre acestea au





obținut o remisiune durabilă - la 5 ani după intervenția chirurgicală și finalizarea chimioterapiei nu prezentau semne de progresie a bolii. Aproximativ 15% dintre pacientele cu cancer ovarian epitelial avansat au supraviețuit pe termen lung după tratamentul initial.

Biomarkeri predictivi ai răspunsului la tratament in cancerul ovarian

În cancerul ovarian avansat, datele disponibile arată faptul că, la diagnostic – înaintea primei linii de tratament/intervenții terapeutice – aproximativ 50% dintre paciente sunt DRO pozitive – prezintă tumori cu Deficit de Recombinare Omologa – biomarker predictive al răspunsului la terapia cu PARPi.

1 din 2 paciente prezintă această deficiență de reparare a AND-ului în procesul de replicare celulară, deficiență cauzată atât de mutații BRCA cât și de alte anomalii survenite în repararea AND-ului. Toate pacientele cu mutații BRCA sunt și DRO pozitive, mutațiile BRCA fiind una dintre cauzele defectelor DRO. Este recunoscut și dovedit faptul că mutațiile BRCA nu reprezintă singura cauză pentru apariția Deficiențelor de Recombinare Omologa. De aceea, testarea țesutului tumoral pentru defectele DRO la momentul diagnosticului este extrem de relevantă clinic pentru decizia cea mai potrivită în ceea ce privește prima linie de tratament în cancerul ovarian avansat.

Olaparib, inhibitor al enzimelor de tip polimerază 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), printre care cele care prezintă mutații ale genelor BRCA. De asemenea, este dovedit faptul ca defectul de reparare omologă a ADN reprezintă unul dintre factorii determinați ai sensibilității la chimioterapia pe bază de compuși de platină în cancerul ovarian, precum și în alte tipuri de cancer.

Ca parte a liniei I de tratament pacientele cu cancer ovarian și mutații BRCA pot primi terapie de întreținere personalizată cu Olaparib, devenită regim terapeutic standard în multe dintre țările europene, la pacientele care nu au fost initial tratate cu chimioterapie + bevacizumab, iar în lipsa mutației se poate institui terapie de întreținere cu bevacizumab sau se poate recurge la supraveghere de rutină.

Relevanța clinică a terapiei de întreținere este aceea că îmbunătățește considerabil șansele unei remisiuni durabile și în consecință a supraviețuirii în condiții de bună calitate a vieții. Supraviețuirea fără progresia bolii este limitată în medie la aproximativ 12 luni dacă se recurge doar la supraveghere de rutină.

Regimul chimioterapie + bevacizumab urmat de tratament de întreținere cu bevacizumab reprezintă singura opțiune recomandată de ghidurile clinice pentru tratamentul de întreținere de prima linie la pacientele la care nu s-a identificat un biomarker.

Studiul SOLO-1 a arătat faptul că pentru pacientele cu mutații BRCA tratamentul cu Olaparib monoterapie de întreținere de prima linie, reduce cu 70% riscul de progresie a bolii și de deces – mediana SPF nu a fost atinsă după 41 de luni comparativ cu 13.8 luni pentru placebo (HR=0.30).

Studiu PAOLA-1



PAOLA-1 este un studio de referință care demonstrează beneficiul terapiei de întreținere de prima linie, la pacienți cu cancer ovarian avansat, pentru combinația olaparib + bevacizumab prin comparație cu terapia de întreținere cu bevacizumab, la o populație neselectată, prin identificarea unui biomarker, a tipului de procedura chirurgicală (citoreducție primară, citoreducție după chimio) sau a rezultatului intervenției chirurgicale.

Având în vedere populația reprezentativă inclusă în studiu -relevantă pentru practica clinică post-chirurgie și linia I de tratament, rezultatele acestuia sunt generalizabile și de natură să îmbunătățească abordarea clinică curentă.

#### Rezultatele și analizele studiului PAOLA-1

Pacienții care au primit combinația olaparib+ bevacizumab au beneficiat de o creștere adițională a supraviețuirii fără progresie (mPFS) de 5.5 luni atingând mPFS fără precedent în acest context de 22.1 luni comparativ cu 16.6 luni în brațul cu terapie de întreținere de prima linie cu bevacizumab (HR=0.59) – analiza pe populație ITT- Intention To Treat.

La pacienții cu status DRO pozitiv (Homologous Recombination Deficient HRD pozitiv, score HRD $\geq$ 42), care include și pe cele cu mutații BRCA creșterea adițională mPFS a fost de 19.5 luni, ajungând astfel la 37.2 luni comparativ cu 17.7 luni în brațul cu bevacizumab (HR=0.33).

La pacienții cu status DRO pozitiv, care nu include și pe cele cu mutații BRCA creșterea adițională mPFS a fost de 11.5 luni, ajungând astfel la 28.1 luni comparative cu 16.6 luni în brațul cu bevacizumab (HR=0.43).

La pacienții cu mutații BRCA, PAOLA-1 a arătat un beneficiu adițional considerabil al mPFS de 15.5 luni, ajungând astfel la 37.2 luni comparative cu 21.7 luni în brațul cu bevacizumab (HR=0.31).

O altă analiză pe populația ITT în PAOLA-1 arată de asemenea rezultate fără precedent – după debutul terapiei combinate olaparib + bevacizumab, 78% din pacienți nu prezentau semne de progresie la un an de zile vs 66% în brațul cu bevacizumab și 46% nu prezentau semne de progresie la 2 ani vs. 28% în brațul cu bevacizumab.

## 2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Olaparibum, *indicat în asociere cu bevacizumab este indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică, este compensat în 3 țări din UE: Germania, Luxemburg, Franța.*





### 3. 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 asociere cu bevacizumab este indicat ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică” 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.

### 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Olaparibum cu adăugarea noii linii de tratament.

Raport finalizat la data de: 19.10.2021

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