



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: OLAPARIBUM

**INDICAȚIE:** *indicat ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină*

Data depunerii dosarului

01.03.2021

Număr dosar

4584

**Adaugare segment populational**

**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: cunoscuta 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 este indicat ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.	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	Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.



	pentru reducerea dozei.	
--	-------------------------	--

#### 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 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.**

**2. tratament de întreținere (monoterapie) 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 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 recidivă
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platină - criteria RECIST sau GCI (CA125) - pentru ambele indicații
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

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

- Persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei anticanceroase (cu excepția alopeciei)
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- tratament anterior cu inhibitori PARP
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- 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 antracilină 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 toxicităților 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. 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/*inclusiunea 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.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Olaparib prin includerea unui segment sau grup populațional nou, respectiv: „*paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină*”.

## 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 după prima intervenție terapeutică (chirurgie + chimioterapie). Cancerul ovarian recurent este în mare parte incurabil, tratamentul presupunând 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 - PFS scade de la aproximativ 10 luni, în linia a 2 a de tratament, până la 4 luni, la a 5 a cură de chimioterapie).

### Ghidurile clinice - cancerul ovarian

În baza datelor clinice din ultimii ani, consensul ESMO-ESGO din 2019 cu privire la cancerul ovarian menționează beneficiul terapiei de întreținere active prin comparație cu monitorizarea activă (watchful-waiting) pentru consolidarea răspunsului terapeutic, întârzierea recăderii bolii și inițierii unei noi cure de chimioterapie.

Olaparib - primul PARPi aprobat pentru teraplă țintită (BRCA+) în cancerul ovarian în linia a II-a

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), 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 determinați ai sensibilității la chimioterapie pe bază de compuși de platină în cancerul ovarian, precum și în alte tipuri de cancer.

În studiile de înregistrare pentru cancerul ovarian avansat - studiul 19 - faza II și studiul SOLO-2 - faza III olaparib a demonstrat întârzierea clinic relevantă a progresiei bolii - în linia a II-a - ca tratament de întreținere pentru carcinomul ovarian avansat, recidivat, sensibil la chimioterapie pe bază de platină, indiferent de prezența mutațiilor BRCA, cu beneficiul suplimentar al unei bune calități a vieții și întârzierii ciclurilor ulterioare de chimioterapie.

Inițial aprobarea EMA a fost acordată pentru populația cu mutații BRCA, însă analizele datelor clinice, efectuate ulterior în toate subgrupurile de studiu, inclusiv la paciente fără mutație BRCA sau cu status necunoscut al mutației, au arătat rezultate clinice cel puțin la fel de bune pentru toate aceste subpopulații.





Creare adresabilitate pacienți- segment populațional nou - fără mutație BRCA/cu status BRCA necunoscut, respectiv indiferent de statusul mutației BRCA:

- paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

Deși subgrupul de paciente cu mutație BRCA a dovedit a avea o sensibilitate aparte și un răspuns fără echivoc la inhibiția PARP, analizele detaliate au arătat că lipsa mutației BRCA nu exclude deopotrivă răspunsul robust la olaparib. Olaparib a dovedit în datele analizate un beneficiu semnificativ și la populația fără mutații BRCA.

Relevant pentru categoria de paciente fără mutații BRCA este faptul că pe lângă supraviețuirea fără progresie (mPFS semnificativ -7,4 luni și reducerea riscului de progresie cu 46%), din datele analizate ulterior la intervale diferite, în studiile menționate anterior, 18 paciente în bratul cu olaparib au rămas pe tratament pentru cel puțin 5 ani (13% din paciente) dintre care 11 aveau status pozitiv BRCA și 7 nu prezentau mutații BRCA.

De asemenea, este de remarcat faptul că atât în grupul BRCA cât și în cel non-BRCA aproximativ 10% dintre paciente au beneficiat de o remisiune durabilă sub terapia cu olaparib pentru aproximativ 6 ani și peste 1/3 din aceste paciente cu remisiune timp de 6 ani nu prezentau mutații BRCA.

Aceste date care au arătat beneficiul pe termen lung pentru segmentul populațional non-BRCA au condus la extinderea autorizării FDA și EMA pentru olaparib în cancerul ovarian avansat, în linia a II-a de tratament - ca terapie de întreținere, dincolo de statusul BRCA pozitiv - respectiv la toate pacientele cu neoplasm ovarian recidivat, sensibil la compuși de platină, aflate în răspuns total sau parțial după ultimul ciclu de chimioterapie pe bază de platină.

În plus, un alt obiectiv de studiu - Timpul până la Prima Terapie Subsecventă (TFST - Time to First Subsequent Therapy), ce reflectă de fapt timpul de la randomizare în studiu până la debutul unei noi terapii - un obiectiv de eficiență intermediară între PFS și OS, ce caracterizează mai bine momentul dintre progresia radiologică a bolii și debutul următorului tratament, arată un avantaj net pentru populația fără mutații BRCA (12,9 luni vs 6,9 luni placebo) în cancerul ovarian avansat, ceea ce aduce argumente suplimentare privind beneficiul la acest segment populațional.

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

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Olaparibum, *indicat ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină*, este compensat în 5 țări din UE și Marea Britanie: Austria, Germania, Luxemburg, Franța și Suedia.



### 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 „ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt recidivat, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină” 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 segmentului populațional nou.

Raport finalizat la data de: 18.10.2021

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