



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OLAPARIBUM

INDICAȚIE: *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 hormonal (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin*

Data depunerii dosarului

26.08.2024

Numărul dosarului

27200

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: OLAPARIBUM

1.2. DC: Lynparza 100 mg comprimate filmate; Lynparza 150 mg comprimate filmate;

1.3 Cod ATC: L01XX46

1.4 Data eliberării APP: 16 decembrie 2014

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

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

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.080/29.10.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (3 ani)	Cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (3 ani)
Concentrație	100 mg	150 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7.198,13	10.761,80
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	128,53	192,17

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonal (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.



Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lynparza trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea tratamentului antineoplazic.

Selecția pacienților

Tratamentul în monoterapie al neoplasmului mamar în stadiu metastatic, cu mutație gBRCA1/2, HER2 negativ:

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza, la pacienții cu neoplasm mamar local avansat sau în stadiu metastatic cu mutație germinală a genei pentru susceptibilitate la neoplasmul mamar (*gBRCA1/2*) fără receptori pentru factorul de creștere epidermal 2 (HER2 negativ) trebuie să existe confirmarea unei mutații *gBRCA1/2* patogene sau potențial patogene. Statusul mutației *gBRCA1/2* trebuie determinat de un laborator cu experiență, care utilizează o metodă validată de testare. În prezent nu sunt disponibile date care să demonstreze validarea clinică a testării din tumoră pentru detectarea mutațiilor *BRCA1/2* în neoplasmul mamar.

Doze

Lynparza este disponibil sub formă de comprimate de 100 mg și 150 mg.

Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente 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.

Durata tratamentului

Tratamentul în monoterapie al neoplasmului mamar în stadiu metastatic, cu mutație *gBRCA1/2*, HER2 negativ: Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Omiterea unei doze

În cazul omiterii unei doze de Lynparza, se va administra următoarea doză în mod normal, conform schemei terapeutice.

Ajustarea dozei pentru reacții adverse

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei.

Scăderea recomandată a dozei este 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).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci se recomandă scăderea la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Ajustările dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A și trebuie luată în considerare medicația alternativă. Dacă un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este până la 100 mg (un comprimat de 100 mg)



administrare de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg). Dacă un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este până la 150 mg (un comprimat de 150 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg).

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Comprimatele de Lynparza trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate.

Comprimatele de Lynparza pot fi luate indiferent de orarul meselor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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 ≤ 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.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte medicamente antineoplazice.

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 recombinație 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. Absența unei căi HRR complet funcționale este unul dintre factorii determinanți principali ai sensibilității la medicamente pe bază de platină în cancerul ovarian și posibil și în alte tipuri de cancer.

In vivo, la modelele cu deficit de *BRCA1/2*, olaparib administrat după medicamente pe bază de platină a avut ca rezultat întârzierea progresiei tumorale și creșterea supraviețuirii generale comparativ cu tratamentul cu medicamente pe bază de platină, care s-a corelat cu perioada de administrare a olaparib ca tratament de întreținere.

Detectarea mutației BRCA1/2

Testarea genetică trebuie realizată de un laborator cu experiență care utilizează o metodă validată de testare. În diferite studii a fost utilizată testarea locală sau centralizată a probelor sangvine sau tumorale pentru detectarea mutațiilor *BRCA1/2* germinale sau somatice. În cele mai multe studii a fost testat ADN-ul obținut din proba de țesut sau sânge, iar testarea ADNtc a fost utilizată pentru obiectivele exploratorii. În funcție de testul utilizat și de convenția internațională pentru clasificare, mutațiile *BRCA1/2* au fost clasificate ca nocive/potențial nocive sau patogene/probabil patogene. Statusul pozitiv al deficitului de recombinație omologă (DRO) poate fi definit prin identificarea unei mutații *BRCA1/2* clasificată ca patogenă/potențial patogenă sau patogenă/probabil patogenă. Identificarea acestor mutații poate fi combinată cu scorul DRO pozitiv pentru a determina statusul DRO pozitiv.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI OLAPARIBUM și cu DC Lynparza 100 mg comprimate filmate și cu DC Lynparza 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonal (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*”, conform criteriilor de evaluare

corespunzătoare tabelului 7, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Neoplasm mamar - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Cancerul de sân este o boală care pune viața în pericol și reprezintă a doua cauză principală de deces prin cancer în rândul femeilor și a patra cauză principală de deces prin cancer în general.

Sânii sunt glande pereche de dimensiuni și densitate variabilă, situate superficial față de mușchiul pectoral mare. Ei conțin celule producătoare de lapte, aranjate în lobuli. Mai mulți lobuli sunt grupați în lobi, între care se găsește țesut adipos. Laptele și alte secreții sunt produse în acini și sunt extrudate prin ductele galactofore, care se deschid la nivelul mamelonului. Sânii sunt ancorați de fascia musculară subiacentă prin intermediul ligamentelor Cooper, care susțin sânul.

Cancerul de sân apare cel mai frecvent în epiteliul ductal (carcinom ductal), dar se poate dezvolta și în lobulii sânului (carcinom lobular). Mai mulți factori de risc pentru cancerul de sân au fost bine descriși. În țările occidentale, programele de screening au reușit să identifice majoritatea cazurilor de cancer de sân prin screening, mai degrabă decât datorită simptomelor. Totuși, în mare parte din lumea în curs de dezvoltare, o masă la sân sau o secreție anormală de la mamelon este adesea simptomul de prezentare. Diagnosticul cancerului de sân se face prin examinare fizică, imagistică mamară și biopsie tisulară.

Majoritatea pacienților nu vor prezenta simptome atunci când cancerul este încă în stadiu incipient, motiv pentru care detectarea timpurie este extrem de importantă. Cancerul de sân poate avea o combinație de simptome, mai ales atunci când este mai avansat. Simptomele cancerului de sân pot include:

- un nodul la sân sau îngroșarea țesutului, adesea fără durere,
- modificări ale dimensiunii, formei sau aspectului sânului,
- apariția de gropițe, roșeață, încrețire sau alte schimbări la nivelul pielii,
- modificări ale aspectului mamelonului sau ale pielii din jurul mamelonului (areolă),
- secreție anormală sau cu sânge din mamelon.

Persoanele care observă un nodul anormal la sân ar trebui să solicite asistență medicală, chiar dacă nodulul nu este dureros. Majoritatea nodulilor la sân nu sunt canceroși. Nodulii canceroși la sân sunt mai probabil să fie tratați cu succes atunci când sunt mici și nu s-au răspândit în ganglionii limfatici apropiați.

Cancerele de sân pot metastaza în alte zone ale corpului și pot declanșa alte simptome. Adesea, cel mai frecvent loc de răspândire detectabil inițial este în ganglionii limfatici sub axilă, deși este posibil să existe ganglioni limfatici cu cancer care nu pot fi simțiți.



În timp, celulele canceroase pot ajunge la alte organe, inclusiv plămânii, ficatul, creierul și oasele. Odată ce ajung în aceste locuri, pot apărea noi simptome asociate cancerului.

Aproximativ 5% dintre cazurile de cancer de sân sunt asociate cu o mutație germinală în gena BRCA1 și/sau BRCA2, aproximativ 3% fiind asociate cu gena BRCA2 (în general, receptorul hormonal pozitiv). În populația generală, purtătorii de mutații BRCA1/2 au un risc relativ crescut de cancer de sân. Prezența mutațiilor gBRCA1 este asociată cu un risc de cancer de sân pe parcursul vieții, variind între 60% și 70%. Mutațiile gBRCA2 sunt asociate cu un risc de cancer de sân pe parcursul vieții între 40% și 60% la femei și între 5% și 10% la bărbați. În cazuri rare, unele persoane poartă mutații dăunătoare în ambele gene BRCA1 și BRCA2.

Epidemiologie

Cancerul de sân invaziv rămâne cel mai frecvent cancer la femei la nivel mondial, reprezentând aproximativ 11,7% din cazurile noi în 2020. În SUA, 1 din 8 femei și 1 din 1.000 de bărbați vor dezvolta cancer de sân pe parcursul vieții lor. Rata incidenței cancerului de sân crește odată cu vârsta, de la 1,5 cazuri la 100.000 la femeile între 20 și 24 de ani, ajungând la un vârf de 421,3 cazuri la 100.000 la femeile între 75 și 79 de ani. Aproximativ 95% dintre cazurile noi apar la femeile de 40 de ani sau mai în vârstă. Vârsta mediană a femeilor la momentul diagnosticării cancerului de sân este de 61 de ani.

O creștere rapidă a incidenței cancerului de sân a fost observată până în anul 2000, după care incidența a început să scadă. Scăderi mai semnificative apar la femeile mai tinere de 50 de ani. Datorită detectării timpurii și progreselor semnificative în tratament, ratele de mortalitate prin cancer de sân au scăzut în ultimii 25 de ani în America de Nord și în părți din Europa.

În 40 de țări europene, incidența anuală estimată, ajustată în funcție de vârstă, în 2012 a fost de 92,8 la 100.000, iar mortalitatea de 23,1 la 100.000.

Management și tratament

Opțiunile de tratament includ chirurgie, chimioterapie, radioterapie, terapie hormonală și, mai recent, imunoterapie. Factori precum histologia, stadiul bolii, markerii tumorali și anomaliile genetice ghidează deciziile de tratament personalizate.

Selecția terapiei adecvate pentru cancerul de sân avansat, care include cancerul local avansat și metastatic, este complexă din cauza numeroaselor opțiuni de tratament și a heterogenității biologice a bolii. Opțiunile potențiale de tratament sunt determinate în funcție de statutul tumorii privind receptorii de estrogen (ER), receptorii de progesteron (PR) și HER2. Opțiunile de tratament pentru pacienții cu cancer de sân metastatic pot fi, de asemenea, influențate de tipul de terapie adjuvantă utilizată anterior, de cât de repede recidivează pacientul după terapia adjuvantă și de localizarea metastazelor.



În prezent, chimioterapia cu agenți unici după expunerea anterioară la antraciline și taxani are o supraviețuire mediană fără progresie (PFS) de aproximativ 4 luni și o supraviețuire generală (OS) de 9 până la 16 luni atunci când este administrată în stadiul metastatic timpuriu.

Pentru pacienții cu cancer de sân metastatic HER2-negativ, nu există o chimioterapie preferată de primă linie. Monoterapia secvențială cu agenți unici, precum capecitabina, vinorelbina sau eribulina, este printre opțiunile preferate la pacienții cu cancer de sân metastatic care au fost tratați anterior cu o antracilină și un taxan în stadiul adjuvant sau metastatic și pentru care tratamentele hormonale suplimentare nu sunt indicate. Chimioterapia combinată este rezervată pacienților selectați cu o povară tumorală mare, progresie clinică rapidă, metastaze viscerale amenințătoare de viață sau necesitatea unui control rapid al simptomelor și/sau al bolii.

Nu există terapie țintită disponibilă până în prezent pentru tratamentul TNBC (cancer de sân triplu negativ). Prognosticul pentru pacienții cu TNBC și/sau pentru cei care poartă mutații gBRCA1 cu boală metastatică poate fi chiar mai nefavorabil decât pentru populația generală cu cancer de sân metastatic.

Pentru tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic, pozitiv pentru receptorii hormonali (HR), dar negativ pentru HER2, inhibitorii CDK4/6 au fost recent aprobați în combinație cu terapia endocrină în primă linie și la femeile care au primit anterior terapie endocrină. Everolimus, un inhibitor mTOR, este, de asemenea, aprobat pentru tratamentul cancerului de sân avansat, pozitiv pentru receptorii hormonali și negativ pentru HER2, în combinație cu exemestan, la femeile aflate la postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurență sau progresie în urma unui inhibitor de aromatază nesteroidian.

În prezent, nu există tratamente aprobate în Uniunea Europeană (UE) special pentru pacienții cu gena gBRCAm cu cancer de sân metastatic, iar acești pacienți sunt tratați în funcție de statusul receptorilor hormonali și HER2 determinați în tumorile lor.

Eficacitate și siguranță clinică

Neoplasm mamar cu mutație gBRCA1/2 HER2 negativ

OlympiAD (Studiul D0819C00003)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu olaparib la pacienți cu mutație gBRCA1/2 și neoplasm mamar metastatic HER2 negativ au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, controlat, cu design deschis (OlympiAD). În acest studiu, 302 pacienți cu confirmarea unei mutații patogene sau potențial patogene gBRCA au fost randomizați în raport 2:1 la tratament cu Lynparza (300 mg [2 comprimate x 150 mg] de două ori pe zi) sau chimioterapie la alegerea medicului (capecitabină 42%, eribulin 35% sau vinorelbină 17%) administrat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile. Pacienții cu mutație BRCA1/2 au fost identificați prin testare germinală dintr-o probă de sânge cu un test local sau centralizat la Myriad. Pacienții au fost stratificați în funcție de: tratamentul anterior cu chimioterapie pentru neoplasm mamar metastatic (da/nu), prezența receptorilor hormonali

(RH) vs statusul triplu negativ, tratamentul anterior cu medicamente pe bază de platină pentru neoplasm mamar (da/nu). Obiectivul principal a fost evaluarea SFP efectuată de un comitet central independent care nu cunoștea alocarea pacienților în studiu utilizând criteriile RECIST 1.1. Obiectivele secundare au inclus SFP2, SG, rata de răspuns obiectiv (RRO) și HRQoL.

Pacienții trebuiau să fi avut tratament anterior cu o antraciclină, cu excepția cazului în care era contraindicat și un taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic. Pacienții cu tumori RH+ (RE+ și/sau RPg+) trebuiau să fi prezentat progresie în timpul tratamentului anterior cu cel puțin o terapie endocrină (adjuvant sau metastatic) sau medicul curant să considere că nu există indicație pentru terapia endocrină. Tratamentul anterior cu compuși pe bază de platină a fost permis în stadiul metastatic dacă nu existau dovezi de progresie a bolii în timpul tratamentului cu medicamente pe bază de platină și dacă terapia pe bază de platină este utilizată ca tratament (neo)adjuvant, dacă ultima doză a fost administrată cu cel puțin 12 luni înainte de randomizare. Nu a fost permis tratamentul anterior cu un inhibitor PARP, inclusiv olaparib.

În general, caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial au fost bine echilibrate între grupurile cu olaparib și comparator (Tabelul 1).

Tabelul 1: Caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial în studiul OlympiAD

	Olaparib 300 mg de două ori pe zi n=205	Chimioterapie n=97
Vârsta – ani (mediana)	44	45
Sexul (%)		
Femei	200 (98)	95 (98)
Bărbați	5 (2)	2 (2)
Rasa (%)		
Caucazieni	134 (65)	63 (65)
Asiatici	66 (32)	28 (29)
Altă rasă	5 (2)	6 (6)
Status de performanță ECOG (%)		
0	148 (72)	62 (64)
1	57 (28)	35 (36)
Clasificarea generală a bolii		
Stadiu metastatic	205 (100)	97 (100)
Stadiu local avansat	0	0
Cazuri noi de neoplasm mamar metastatic (%)	26 (13)	12 (12)
Statusul receptorilor hormonalți (%)		
RH+	103 (50)	49 (51)
Triplu negativ	102 (50)	48 (49)
Tipul mutației gBRCA (%)		
gBRCA1	117 (57)	51 (53)
gBRCA2	84 (41)	46 (47)
gBRCA1 și gBRCA2	4 (2)	0
≥2 localizări metastatice (%)	159 (78)	72 (74)
Localizarea metastazelor (%)		
Numai osos	16 (8)	6 (6)

Altă localizare	189 (92)	91 (94)
Boală măsurabilă de comitetul independent care nu cunoștea alocarea tratamentului (BICR) (%)	167 (81)	66 (68)
Boală progresivă la momentul randomizării (%)	159 (78)	73 (75)
Gradul tumoral la diagnostic		
Bine diferențiat (G1)	5 (2)	2 (2)
Moderat diferențiat (G2)	52 (25)	23 (24)
Slab diferențiat (G3)	108 (53)	55 (57)
Nediferențiat (G4)	4 (2)	0
Nu a putut fi evaluat (GX)	27 (13)	15 (16)
Date lipsă	9 (4)	2 (2)
Numărul de linii anterioare de chimioterapie pentru neoplasm mamar metastatic (%)		
0	68 (33)	31 (32)
1	80 (39)	42 (43)
2	57 (28)	24 (25)
Terapie anterioară cu medicamente pe bază de platină (%)	55 (27)	21 (22)
numai în context (neo)adjuvant	12 (6)	6 (6)
numai în stadiu metastatic	40 (20)	14 (14)
în context (neo)adjuvant și metastatic	3 (1)	1 (1)
Tratament anterior cu antracilină		
în context (neo)adjuvant	169 (82)	76 (78)
în stadiu metastatic	41 (20)	16 (17)
Tratament anterior cu taxan		
în context (neo)adjuvant	146 (71)	66 (68)
în stadiu metastatic	107 (52)	41 (42)
Tratament anterior cu antracilină și taxan	204 (99,5)	96 (99)

Ulterior, 0,5% și 8% dintre pacienții din grupul cu tratament și, respectiv, comparator au avut tratament cu un inhibitor PARP; 29% și 42% dintre pacienții din cele două grupuri au avut ulterior tratament cu medicamente pe bază de platină. A fost demonstrată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP, obiectivul principal de eficacitate, la pacienții tratați cu olaparib față de cei din grupul comparator (Tabelul 2 și Figura 1).

Tabelul 2: Sumarul celor mai importante rezultate de eficacitate la pacienții cu neoplasm mamar metastatic cu mutație *gBRCA1/2*, *HER2* negativ în studiul OlympiAD

	Olaparib 300 mg de două ori pe zi	Chimioterapie
SFP (maturitate 77%) – data limită 09 decembrie 2016		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	163:205 (80)	71:97 (73)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	7,0 (5,7-8,3)	4,2 (2,8-4,3)
RR (95% ÎI)	0,58 (0,43-0,80) ^b	
Valoare p (bi-direcțional) ^a	p=0,0009	
SFP2 (maturitate 65%) – data limită 25 septembrie 2017^b		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	130:205 (63)	65:97 (67)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	12,8 (10,9-14,3)	9,4 (7,4-10,3)
RR (95% ÎI)	0,55 (0,39-0,77)	

Valoare p (bi-direcțional) ^a	p=0,0005	
SG (maturitate 64%) – data limită 25 septembrie 2017		
Număr evenimente: Număr total pacienți (%)	130:205 (63)	62:97 (64)
Timpul median (luni) (95% ÎI)	19,3 (17,2-21,6) ^c	17,1 (13,9-21,9)
RR (95% ÎI)	0,90 (0,66-1,23)	
Valoare p (bi-direcțional) ^a	p=0,5131	
RRO confirmat – data limită 09 decembrie 2016		
Număr de pacienți cu răspuns obiectiv: Numărul total de pacienți cu boală măsurabilă (%)	87:167 (52) ^d	15:66 (23)
95% ÎI	44,2-59,9	13,3-35,7
DOR – data limită 09 decembrie 2016		
Mediana, luni (95% ÎI)	6,9 (4,2, 10,2)	7,9 (4,5, 12,2)

a - Pe baza unui test stratificat log-rank.

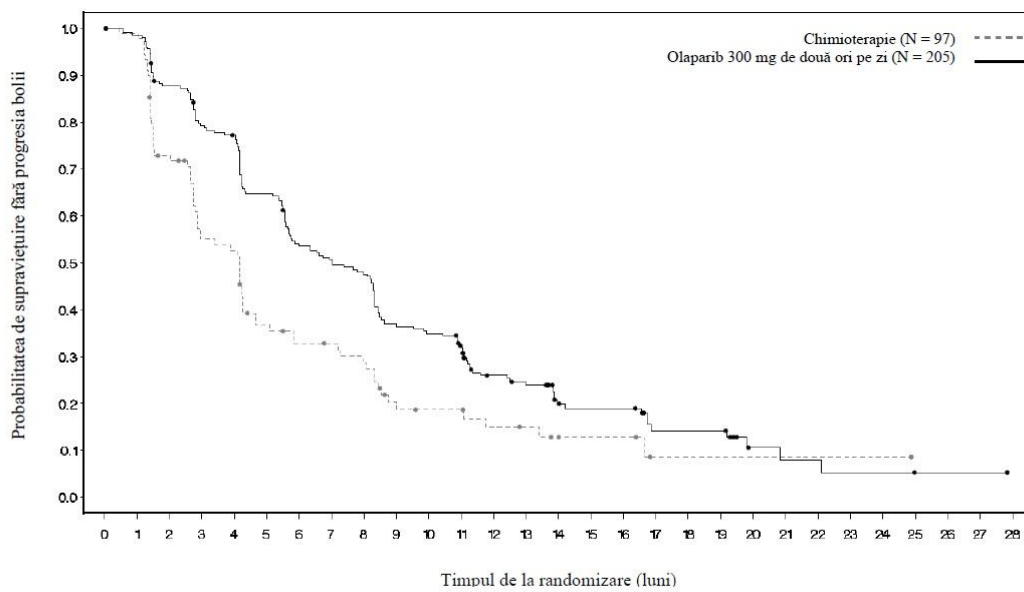
b - Analiză post-hoc.

c - Perioada mediană de urmărire la pacienții cu date cenzurate a fost 25,3 luni pentru olaparib comparativ cu 26,3 luni pentru comparator.

d - Răspunsurile confirmate (de comitetul independent care nu cunoștea alocarea tratamentului-BICR) au fost definite ca răspunsurile înregistrate de tip CR/PR, confirmate prin examene imagistice repetate la un interval nu mai mic de 4 săptămâni după vizita în care răspunsul a fost observat pentru prima dată. În grupul cu olaparib, 8% dintre pacienții cu boală măsurabilă au avut răspuns complet versus 1,5% dintre pacienții din grupul cu comparator; 74/167 (44%) dintre pacienții din grupul cu olaparib au avut răspuns parțial versus 14/66 (21%) dintre pacienții din grupul cu chimioterapie. În subgrupul de pacienți cu neoplasm mamar triplu negativ, RRO confirmat a fost 48% (41/86) în brațul cu olaparib și 12% (4/33) în brațul cu comparator. În subgrupul de pacienți RH+, RRO confirmat a fost 57% (46/81) în brațul cu olaparib și 33% (11/33) în brațul cu comparator.

DOR - Durata răspunsului; ÎI Interval de încredere; RR Risc relativ; RH+ Receptor hormonal pozitiv, RRO Rata de răspuns obiectiv; SG Supraviețuirea generală; SFP Supraviețuirea fără progresia bolii; SFP2 Timpul până la a doua progresie sau deces.

Figura 1: OlympiAD: Grafic Kaplan-Meier privind SFP evaluată de un comitet independent care nu cunoștea alocarea tratamentului, la pacienții cu neoplasm mamar în stadiu metastatic, cu mutație *gBRCA1/2* HER2 negativ (maturitate 77%); data limită 09 decembrie 2016



Număr de pacienți la risc

Olaparib comprimate 300 mg de două ori pe zi

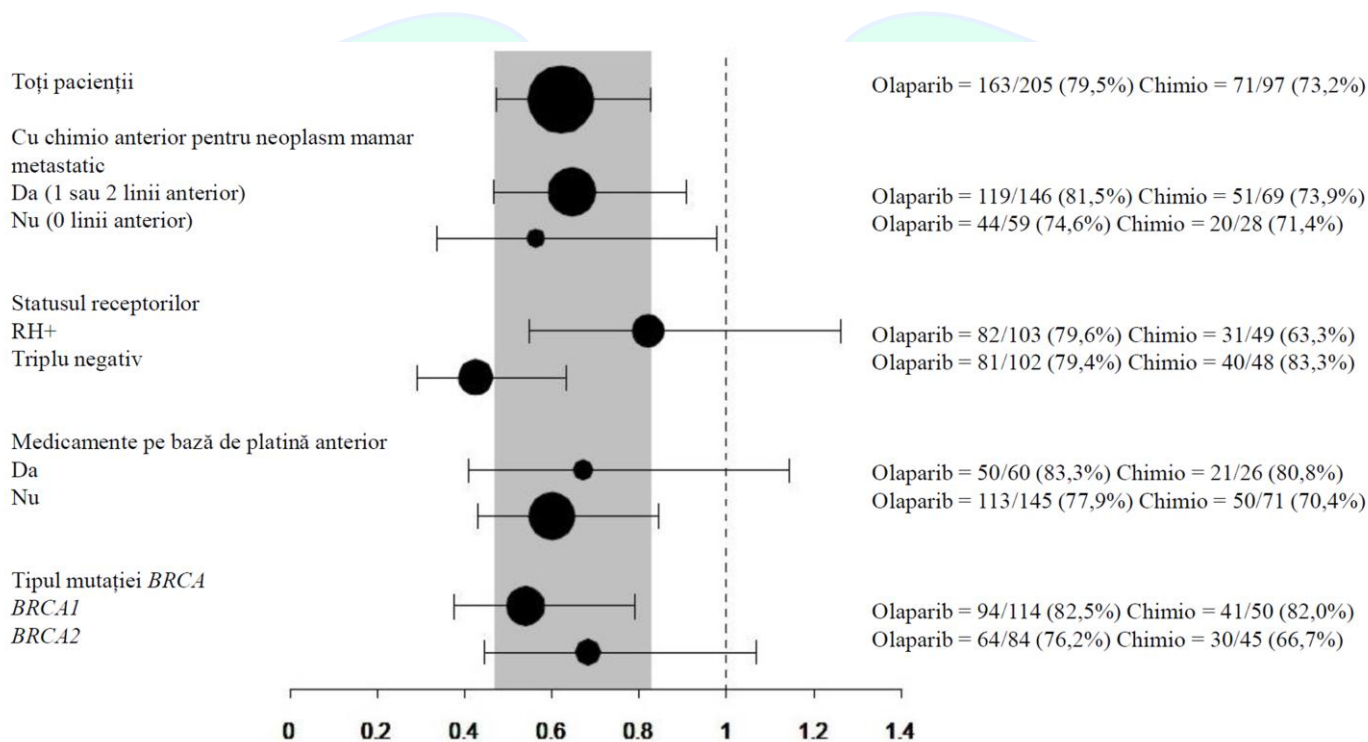
205 201 177 159 154 129 107 100 94 73 69 61 40 36 23 21 21 11 11 11 4 3 3 2 2 1 1 1 0

Chimioterapie

97 88 63 48 44 29 25 24 21 13 11 11 8 7 4 4 4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0

Au fost observate rezultate consistente în toate grupurile predefinite de pacienți (vezi Figura 2). Analizele pe subgrupuri au indicat un beneficiu privind SFP pentru olaparib versus comparator în subgrupurile de pacienți cu neoplasm mamar triplu negativ (RR 0,43; 95% ÎI 0,29-0,63, n=152) și HR+ (RR 0,82; 95% ÎI 0,55-1,26, n=150).

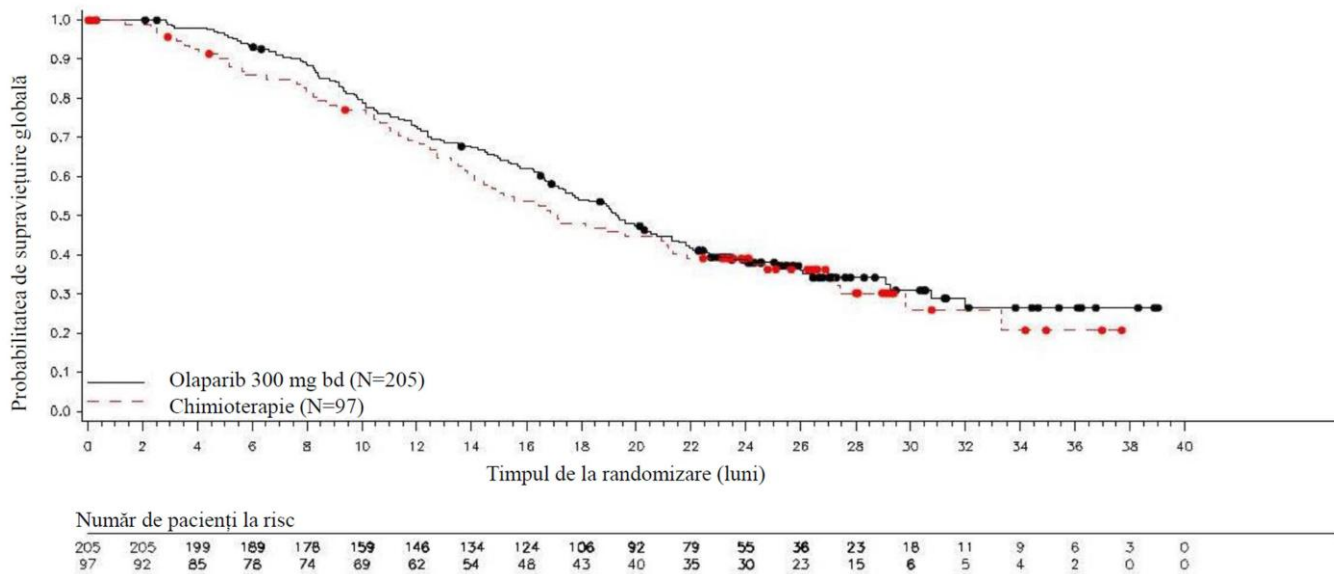
Figura 2: Grafic Forest plot privind SFP (evaluarea comitetului independent care nu cunoștea alocarea tratamentului) în funcție de subgrupul specificat



Într-o analiză *post-hoc* a datelor de la un subgrup de pacienți fără progresie în timpul chimioterapiei cu alte medicamente decât pe bază de platină, SFP mediană a fost 8,3 luni (95% ÎI 3,1-16,7) în grupul cu olaparib (n=22) și 2,8 luni (95% ÎI 1,4-4,2) în grupul cu chimioterapie (n=16), cu RR 0,54 (95% ÎI 0,24-1,23). Totuși, numărul pacienților este prea mic pentru a emite concluzii relevante asupra eficacității la acest subgrup.

Au fost randomizați 7 pacienți de sex masculin (5 cu olaparib și 2 cu tratament comparator). La momentul analizei pentru SFP, 1 pacient din brațul cu olaparib avea răspuns parțial confirmat, cu durata răspunsului de 9,7 luni. Nu au fost răspunsuri confirmate în brațul cu comparator.

Figura 3: OlympiAD: Grafic Kaplan-Meier privind SG la pacienți cu neoplasm mamar metastatic cu mutație gBRCA1/2 HER2 negativ (maturitatea datelor 64%) data limită pentru colectarea datelor 25 septembrie 2017



Analiza privind SG la pacienții fără chimioterapie anterior pentru neoplasm mamar în stadiu metastatic a indicat un beneficiu la acești pacienți, cu RR 0,45 (95% ÎI 0,27-0,77), în timp ce la pacienții cu linii anterioare de terapie, RR a depășit valoarea 1.

Profilul de siguranță

Lynparza s-a asociat cu reacții adverse în general de severitate ușoară sau moderată (CTCAE grad 1 sau 2), care nu au necesitat în general oprirea tratamentului. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) observate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie au fost greață, fatigabilitate/astenie, anemie, vărsături, diaree, scăderea apetitului alimentar, cefalee, neutropenie, disgeuzie, tuse, leucopenie, amețeli, dispnee și dispnee.

Reacțiile adverse de grad ≥ 3 care au apărut la $>2\%$ dintre pacienți au fost anemie (14%), neutropenie (5%), fatigabilitate/astenie (4%), leucopenie (2%) și trombocitopenie (2%).

Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea administrării și/sau reducerea dozei au fost anemia (16%), greața (7%), fatigabilitatea/astenia (6%), neutropenia (6%) și vărsăturile (6%). Reacțiile adverse care au determinat cel mai frecvent întreruperea definitivă a tratamentului au fost anemia (1,7%), greața (0,9%), fatigabilitatea/astenia (0,8%), trombocitopenia (0,7%), neutropenia (0,6%) și vărsăturile (0,5%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe datele cumulate de la 4.499 de pacienți cu tumori solide tratate cu Lynparza în monoterapie în studiile clinice în doza recomandată.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice la pacienți cărora li s-a administrat Lynparza în monoterapie și expunerea la Lynparza este cunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate în Tabelul 3 în funcție de

clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat MedDRA. În cadrul fiecărei categorii din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descrescătoare a frecvenței și apoi în ordine descrescătoare a gravității. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența reacțiilor de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE 3 și peste
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută ^a	Mai puțin frecvente Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută
Tulburări hematologice și limfatic ^b	Foarte frecvente Anemie ^a , Neutropenie ^a , Leucopenie ^a Frecvente, Limfopenie ^a , Trombocitopenie ^a	Foarte frecvente Anemie ^a Frecvente Neutropenie ^a , Trombocitopenie ^a , Leucopenie ^a , Limfopenie ^a
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente Hipersensibilitatea Rare Angioedem [*]	Rare Hipersensibilitate ^a
Tulburări hepatobiliare	Frecvente Creștere a valorilor serice ale transaminazelora Cu frecvență necunoscută Afecțiuni hepatice induse de medicament [*]	
Tulburări de metabolism și nutriție	Foarte frecvente Scăderea apetitului alimentar	Mai puțin frecvente Scăderea apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Amețeli, Cefalee, Disgeuzie ^a	Mai puțin frecvente Amețeli, Cefalee
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Tuse ^a , Dispnee ^a	Frecvente Dispnee ^a Mai puțin frecvente Tuse ^a
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente Vărsături, Diaree, Greață, Dispepsie Frecvente Stomatită ^a , Durere la nivelul abdomenului superior	Frecvente Vărsături, Greață Mai puțin frecvente Stomatită ^a , Diaree Rare Dispepsie, Durere la nivelul abdomenului superior
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Erupecie cutanată tranzitorie ^a	Mai puțin frecvente Erupecie cutanată tranzitorie ^a



	Mai puțin frecvente Dermatită ^a Rare Eritem nodos	Rare Dermatită ^a
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)	Frecvente Fatigabilitate (inclusiv astenie)
Investigații diagnostice ^b	Frecvente Creșterea creatininei sangvine Mai puțin frecvente Creșterea volumului eritrocitar mediu ^b	Rare Creșterea creatininei sangvine
Tulburări vasculare	Frecvente Tromboembolism venos ^a	Frecvente Tromboembolism venos ^a

a - Sindromul mielodisplazic/Leucemia mieloidă acută include termenii preferați leucemie mieloidă acută, sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă. Anemia include termenii preferați anemie, anemie macrocitară, eritropenie, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei, anemie normocitară și scăderea numărului eritrocitelor. Neutropenia include termenii preferați neutropenie febrilă, neutropenie, infecție cu neutropenie, sepsis cu neutropenie și scăderea numărului de neutrofile. Trombocitopenia include termenii preferați scăderea numărului de plachete sangvine și trombocitopenie. Leucopenia include termenii preferați leucopenie și scăderea numărului de leucocite. Limfopenia include termenii preferați scăderea numărului de limfocite și limfopenie. Hipersensibilitatea include termenii preferați hipersensibilitate medicamentoasă și hipersensibilitate. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor include termenii preferați (TP) următori: creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice și hipertransaminazemie. Disgeuzia include termenii preferați disgeuzie și tulburări ale gustului. Tusea include termenii preferați tuse și tuse productivă. Dispneea include termenii preferați dispnee și dispnee de efort. Stomatita include termenii preferați ulcer aftos, ulceratii bucale și stomatită. Eruptia cutanată tranzitorie include termenii preferați eritem, erupție exfoliativă, erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă, erupție maculară, erupție maculo-papulară, erupție papulară și erupție pruriginoasă. Dermatita include termenii preferați dermatită și dermatită alergică. Tromboembolismul venos include termenii preferați de embolism, embolism pulmonar, tromboză, tromboză venoasă profundă, tromboză de venă cavă și tromboză venoasă.

b - Rezultatele înregistrate pentru analizele de laborator sunt prezentate mai jos în paragrafele *Toxicitate hematologică* și *Alte rezultate de laborator*.

* - După cum s-a observat în perioada ulterioară punerii pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitate hematologică

Anemia și alte toxicități hematologice sunt în general de grad redus (CTCAE grad 1 sau 2), cu toate că există și raportări cu grad 3 CTCAE sau mai mare. Anemia a fost cea mai frecventă reacție adversă cu grad ≥ 3 CTCAE raportată în studiile clinice. Timpul mediu de apariție a anemiei a fost de aproximativ 4 săptămâni (aproximativ 7 săptămâni pentru evenimente cu grad ≥ 3 CTCAE). Anemia a fost abordată terapeutic prin întreruperi ale și reduceri ale dozei și când a fost cazul prin transfuzii de sânge. În studiile clinice cu medicația sub formă de comprimate, incidența anemiei a fost de 35,2% (cu grad ≥ 3 CTCAE 14,8%) și incidența întreruperilor, reducerilor și opririi dozei în cazurile de anemie a fost de 16,4%, 11,1% și respectiv 2,1%; 15,6% dintre pacienții tratați cu olaparib au avut nevoie de una sau mai multe transfuzii de sânge. A fost demonstrată o relație de tip expunere-răspuns între olaparib și scăderea hemoglobinei. În studiile clinice cu Lynparza, incidența reacțiilor adverse cu grad ≥ 2 CTCAE se modifică față de momentul inițial (în sensul scăderii) cu 21% în ceea ce privește hemoglobina, 17% a numărului absolut al neutrofilelor, 5% a plachetelor sangvine, 26% a limfocitelor și 19% a leucocitelor (toate % sunt aproximative).

Incidența creșterii volumului eritocitar mediu de la scăzut sau normal la momentul inițial la valori peste LSN a fost aproximativ 51%. Nivelurile au revenit la normal după întreruperea tratamentului și aparent nu au avut nicio consecință clinică.

Se recomandă testare inițială, urmată de monitorizare lunară prin hemoleucogramă completă în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea pentru monitorizarea modificărilor semnificative clinic ale tuturor parametrilor pe perioada tratamentului, care ar putea determina necesitatea întreruperii administrării sau scăderea dozei și/sau continuarea tratamentului.

Sindrom mielodisplazic/Leucemie mieloidă acută

SMD/LMA sunt reacții adverse grave care au apărut mai puțin frecvent în cadrul studiilor clinice cu administrare în monoterapie, în doză terapeutică, pentru toate indicațiile terapeutice (0,9%). Incidența a fost de 0,5% și a inclus evenimente raportate în timpul perioadei de urmărire pentru siguranța pe termen lung (rată calculată pe baza populației totale din analiza de siguranță de 18.576 de pacienți expuși la cel puțin o doză de olaparib, administrată pe cale orală, în cadrul studiilor clinice). Toți pacienții au prezentat factori potențiali care au contribuit la apariția SMD/LMA; urmaseră anterior chimioterapie cu medicamente pe bază de platină. Mulți pacienți fuseseră tratați anterior cu alte medicamente care au efect dăunător la nivelul ADN-ului sau cu radioterapie. Majoritatea raportărilor au fost pacienți purtătoare ale mutației germinale ale genei 1 sau 2 pentru susceptibilitatea la neoplasmul mamar (*gBRCA1/2*). Incidența cazurilor de SMD/LMA a fost similară la pacienții cu mutație *gBRCA1* și *gBRCA2* (1,6% și respectiv 1,2%). Unii pacienți aveau în istoric o altă neoplazie sau displazie de măduvă osoasă.

Alte rezultate de laborator

În studiile clinice cu Lynparza, modificarea (creșterea) incidenței reacțiilor adverse cu grad ≥ 2 CTCAE față de momentul inițial asociate creatininei sangvine a fost de aproximativ 11%. Datele dintr-un studiu clinic cu design dublu-orb, controlat placebo, au arătat creșterea valorilor mediane de până la 23% față de momentul inițial, menținerea la un nivel constant în timp și revenirea la valoarea inițială după întreruperea tratamentului, fără urmări clinice aparente. 90% dintre pacienți au avut valori ale creatininei de grad 0 CTCAE la momentul inițial și 10% au avut grad 1 CTCAE la momentul inițial.

Toxicități gastrointestinale

În general, la majoritatea pacienților, greața a fost raportată foarte devreme, cu debutul în prima lună de tratament cu Lynparza. La majoritatea pacienților, vărsăturile au fost raportate devreme, cu debutul în primele două luni de tratament cu Lynparza. Atât greața, cât și vărsăturile au fost raportate ca având un caracter intermitent în majoritatea cazurilor și pot fi tratate prin întreruperea administrării, reducerea dozei și/sau terapie antiemetică. Profilaxia antiemetică nu este necesară.

În timpul tratamentului de întreținere de primă linie în carcinomul ovarian, pacientele au prezentat evenimente de greață (77% cu olaparib, 38% cu placebo), vărsături (40% cu olaparib, 15% cu placebo), diaree (34%

cu olaparib, 25% cu placebo) și dispepsie (17% cu olaparib, 12% cu placebo). Evenimentele de greață au determinat întreruperea tratamentului la 2,3% dintre pacientele tratate cu olaparib (Grad 2 CTCAE) și 0,8% dintre pacientele la care s-a administrat placebo (Grad 1 CTCAE); 0,8% și 0,4% dintre pacientele tratate cu olaparib au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment de grad mic (Grad 2 CTCAE) de tip vărsături și, respectiv, dispepsie. Nicio pacientă din grupul cu olaparib sau placebo nu a întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment de tip diaree. Nicio pacientă din grupul cu placebo nu a întrerupt tratamentul din cauza vărsăturilor sau dispepsiei. Greața a determinat întreruperea administrării și reducerea dozei în 14% și, respectiv 4% dintre pacientele tratate cu olaparib. Evenimentele de tip vărsături au determinat întreruperea tratamentului la 10% dintre pacientele tratate cu olaparib; nicio pacientă tratată cu olaparib nu a prezentat un eveniment de tip vărsături care să fi determinat reducerea dozei.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 11 decembrie 2019, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI OLAPARIBUM și cu DC Lynparza 100 mg comprimate filmate și cu DC Lynparza 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „*Lynparza este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân avansat local sau metastatic HER2-negativ și care prezintă o mutație germinală a genelor BRCA1/2. Pacienții trebuie să fi fost tratați anterior cu o antraciclină și un taxan în stadiul (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu erau eligibili pentru aceste tratamente. Pacienții cu cancer de sân cu receptori hormonal (RH)-pozitivi trebuie să fie prezentat, de asemenea, o progresie în timpul sau după o terapie hormonală anterioară sau să fie considerați neeligibili pentru terapia hormonală*”, este **important**.

Luând în considerare:

- beneficiul demonstrat în termeni de supraviețuire mediană fără progresie (criteriul principal de evaluare) cu olaparib comparativ cu o monoterapie la alegerea investigatorului, dar cu o relevanță clinică modestă de 2,9 luni (7,03 versus 4,17 luni; HR = 0,58; IC95% [0,43; 0,80]; p=0,0009),
- absența unui beneficiu demonstrat asupra supraviețuirii globale la analiza finală,
- absența datelor demonstrative privind calitatea vieții,

Comisia consideră că LYNPARZA (olaparib) *nu aduce o îmbunătățire a serviciului medical oferit (ASMR V) comparativ cu o monoterapie (capecitabină, vinorelbină sau eribulină).*



Locul în strategia terapeutică:

Pentru pacienții care au primit un tratament (neo)adjuvant cu antraciclină și/sau taxan pentru un cancer local avansat sau metastatic și care prezintă un cancer cu mutații germinale BRCA1/2, **monoterapia cu LYNPARZA** (olaparib), administrată pe cale orală, reprezintă **o alternativă terapeutică la monoterapiile recomandate în tratamentul de primă linie sau în tratamentele ulterioare pentru cancerul de sân avansat HER2 negativ**.

În cazul expresiei receptorilor hormonalți (RH+), din cauza lipsei de date comparative cu o terapie hormonală asociată cu un inhibitor de CDK4/6, locul LYNPARZA nu este stabilit în raport cu această opțiune de tratament, care a fost recent inclusă în strategia terapeutică. Conform indicațiilor și criteriilor de includere în studiu, comisia consideră că LYNPARZA trebuie utilizat după terapia hormonală, în special în asociere cu un inhibitor de CDK 4/6, ceea ce poate duce la utilizarea acestuia într-o linie de tratament mai avansată. Nu sunt disponibile date pentru a stabili secvența optimă de tratament cu monoterapiile utilizate secvențial.

Având în vedere dezvoltarea concomitentă cu TALZENNA (talazoparib) pentru această indicație terapeutică, **locul LYNPARZA (olaparib) în raport cu acest alt inhibitor de PARP nu este cunoscut**. Alegerea între LYNPARZA (olaparib) și TALZENNA (talazoparib) va fi făcută de la caz la caz, ținând cont în special de profilul de toleranță al fiecărui tratament.

În plus, în lipsa datelor comparative, **locul LYNPARZA în raport cu sărurile de platină nu este cunoscut**.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA762, publicat la data de 2 februarie 2022, NICE **nu poate face o recomandare** cu privire la utilizarea olaparibului în cadrul NHS *pentru tratamentul cancerului de sân metastatic HER2-negativ cu mutație BRCA după chimioterapie*. Acest lucru se datorează faptului că AstraZeneca a confirmat că nu intenționează să depună o cerere pentru evaluare. AstraZeneca consideră că este puțin probabil să existe suficiente dovezi care să demonstreze că tehnologia este o utilizare rentabilă a resurselor NHS pentru această populație.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2436 din 8 octombrie 2021 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mutații germinale BRCA1/2, care au cancer de sân local avansat sau metastatic HER2 negativ. Pacienții trebuie să fi fost tratați anterior cu o antraciclină și un taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția cazurilor în care pacienții nu au fost potriviți pentru aceste tratamente”, olaparib (Lynparza®) **nu este recomandat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a făcut o solicitare către SMC cu privire la acest produs pentru indicația terapeutică de mai sus. Ca urmare, nu poate recomanda utilizarea acestuia în cadrul NHS Scotland.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform **raportului A19-57**, publicat la data de 11 octombrie 2019, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al olaparibului ca monoterapie în comparație cu terapia de comparație adecvată (ACT) pentru *pacienții cu mutații germinale ale genelor asociate cu cancerul de sân (BRCA)1/2, care au cancer de sân local avansat sau metastatic HER2-negativ*. **Terapia de comparație adecvată** este reprezentată de **capecitabina, vinorelbina, eribulina sau, dacă este cazul, terapie care conține antraciclina sau taxan**.

În cazul **pacienților fără chimioterapie anterioară pentru cancerul de sân metastatic**, există un **beneficiu suplimentar considerabil** al olaparibului față de această terapie de comparație adecvată (ACT).

În cazul **pacienților cu chimioterapie anterioară pentru cancerul de sân metastatic**, există un **indiciu de beneficiu suplimentar considerabil** al olaparibului față de această terapie de comparație adecvată (ACT).

În concluzie, **un beneficiu suplimentar considerabil este dovedit**. În final, G-BA decide cu privire la beneficiul suplimentar.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform **raportul G-BA publicat la data de 16 ianuarie 2020** s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al olaparibului față de terapia de comparație adecvată (ACT) pentru indicația terapeutică: „*Lynparza este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mutații germinale BRCA1/2, care au cancer de sân local avansat sau metastatic HER2-negativ. Pacienții ar trebui să fi fost tratați anterior cu o antraciclina și un taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu au fost eligibili pentru aceste tratamente. Pacienții cu cancer de sân receptor hormonal (HR) pozitiv ar trebui, de asemenea, să fi progresat după sau în timpul terapiei endocrine anterioare sau să fie considerați ineligibili pentru terapia endocrină*”, conform autorizației de punere pe piață din 8 aprilie 2019. Terapia de comparație adecvată este reprezentată de **capecitabina, vinorelbina, eribulina sau, dacă este cazul, terapie care conține antraciclina sau taxan**.

Compania farmaceutică a prezentat rezultatele studiului deschis, randomizat, controlat, OlympiAD, care compară olaparibul cu chimioterapia conform recomandărilor medicului curant, utilizând capecitabina, vinorelbina sau eribulina. Studiul OlympiAD a inclus pacienți cu cancer de sân metastatic HER2-negativ cu mutație germinală BRCA1/2, care au fost tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo-)adjuvant sau metastatic, cu excepția cazului în care exista o contraindicație.

În ceea ce privește mortalitatea, în cazul criteriului supraviețuirii globale, nu a fost observată nicio diferență statistic semnificativă între grupurile de tratament. Nu au fost disponibile date utilizabile pentru criteriile categoriilor de morbiditate (simptomatologie) și calitate a vieții legată de sănătate.

În ceea ce privește evenimentele adverse severe (CTCAE gradul 3 sau 4) și întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse, s-au observat avantaje ale olaparibului comparativ cu capecitabina, vinorelbina sau

eribulina. Nu a existat nicio diferență în cazul evenimentelor adverse grave iar în cazul celor specifice, efectele pozitive ale olaparibului au predominat. Astfel, în categoria efectelor secundare, s-a observat un avantaj al olaparibului comparativ cu capecitabina, vinorelbină sau eribulină.

Prin urmare, pe baza avantajelor în cazul efectelor secundare, G-BA a determinat un **beneficiu suplimentar minor** pentru olaparib comparativ cu capecitabina, vinorelbină sau eribulină.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorul autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI OLAPARIBUM și cu DC Lynparza 100 mg comprimate filmate și cu DC Lynparza 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „Lynparza este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Speranța medie de supraviețuire a pacienților cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic (HER2 negativ) poate varia semnificativ, în funcție de mai mulți factori, precum răspunsul la tratament, starea generală de sănătate a pacientului și prezența altor caracteristici moleculare ale tumorii. În general, **pentru pacienții cu cancer mamar metastatic (stadiul IV), supraviețuirea medie se situează între 2 și 3 ani.**

Este important de menționat că **neoplasmul mamar metastatic HER2-negativ este o formă agresivă de cancer**. Acesta poate fi dificil de tratat, deoarece tinde să aibă niveluri mai scăzute de proteine ale receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2). Aceste proteine sunt responsabile pentru creșterea și repararea



celulelor mamare, iar în cazul pacienților cu cancer de sân triplu negativ, aceștia nu răspund la terapii specifice care vizează receptorii HER2, deoarece nu sunt ușor de vizat.

Prognosticul cancerului de sân depinde de stadiu. Stadiu 0 și I au o rată de supraviețuire la 5 ani de 100%. Rata de supraviețuire la 5 ani a cancerului de sân în stadiul II și III este de aproximativ 93%, respectiv 72%. Când boala se răspândește sistemic, prognosticul ei se înrăutățește dramatic. Doar 22% dintre pacienții cu cancer de sân în stadiul IV vor supraviețui în următorii 5 ani.

Predispoziția genetică pentru cancerul de sân este asociată cu mutații germinale în genele esențiale care reglează tumorile, inclusiv genele implicate în repararea recombinării omoloage, precum genele BReast Cancer (BRCA) – BRCA1 și BRCA2. O mutație dăunătoare/patogenă în BRCA1 și/sau BRCA2 (gBRCAm) crește semnificativ probabilitatea de a dezvolta cancer de sân pe parcursul vieții, iar mutațiile germinale BRCA (gBRCAm) predomină față de mutațiile somatice BRCA în populațiile fără mutații germinale fondatoare puternice.

Pacienții cu cancer de sân cu mutația BRCA prezintă caracteristici distincte ale tumorii, având un **fenotip mai agresiv și fiind, de obicei, HER2-negativ. Mutațiile BRCA1 sunt mai frecvent asociate cu cancerul de sân triplu negativ (TNBC), în timp ce mutațiile BRCA2 sunt asociate cu tumori pozitive pentru receptorii hormonal (HR). Se estimează că prevalența gBRCAm variază între 2,7 și 9,7% în rândul pacienților cu cancer de sân metastatic (mBC).**

Rezultatele și cele mai bune strategii de tratament pentru purtătoarele de mutație germinală BRCA1/2 (gBRCAm) cu cancer de sân metastatic (mBC) rămân incerte. În studiul „**Survival outcomes of metastatic breast cancer patients by germline BRCA1/2 status in a large multicenter real-world database**”, s-a comparat supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie la prima linie de tratament (PFS1) ale pacienților cu gBRCAm identificată la inițierea tratamentului de primă linie cu cele ale persoanelor cu BRCA tip sălbatic (WT) și netestate (NT), din baza de date ESME a pacienților cu mBC între 2008 și 2016 (NCT03275311). Dintre cei 20.624 pacienți eligibili, 325 aveau o gBRCAm, 1.138 erau pacienți cu WT și 19.161 pacienți cu NT. Comparativ cu WT, **purtătoarele de gBRCAm erau mai tinere și aveau boli mai agresive.** La un follow-up median de 50,5 luni, OS median a fost de 30,6 luni (IC 95%: 21,9-34,3), 35,8 luni (IC 95%: 32,2-37,8) și 39,3 luni (IC 95%: 38,3-40,3) în subgrupele gBRCAm, WT, respectiv NT. **PFS1 median a fost de 7,9 luni (IC 95%: 6,6-9,3), 7,8 luni (IC 95%: 7,3-8,5) și 9,7 luni (IC 95%: 9,5-10,0).** În analiza multivariabilă efectuată pe întreaga cohortă, statutul gBRCAm nu a avut însă un impact prognostic independent asupra OS și PFS1. Totuși, în subgrupul triplu negativ, pacienții cu gBRCAm au avut OS și PFS1 mai bune (HR vs WT = 0,76; IC 95%: 0,60-0,97; P = 0,027 și 0,69; IC 95%: 0,55-0,86; P = 0,001, respectiv). **În contrast, la pacienții cu cancer HR+/HER2 negativ, PFS1 a fost semnificativ mai scăzută, iar OS nesemnificativ mai scăzută pentru purtătoarele de gBRCAm (PFS1: HR vs WT = 1,23; IC 95%: 1,03-1,46; P = 0,024; OS: HR = 1,22, IC 95%: 0,97-1,52, P = 0,089).**

În studiul de fază III OlympiAD, olaparib a prelungit semnificativ supraviețuirea fără progresie a bolii, comparativ cu tratamentul chimioterapic la alegerea medicului (TPC), la pacienții cu cancer de sân metastatic (mBC)

cu mutație germinală BRCA (gBRCAm) și receptor de factor de creștere epidermală uman 2 negativ (HER2-negativ). În analiza finală pre-specificată (64% maturitate), **supraviețuirea globală mediană (OS) a fost de 19,3 luni pentru olaparib și 17,1 luni pentru TPC (P = 0,513)**. Este raportată o urmărire extinsă post-hoc, cu 25,7 luni mai lungă decât raportarea anterioară pentru OS.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 44 de ani. După o monitorizare mediană de 14 luni, supraviețuirea mediană fără progresie a bolii (PFS) la pacienții cu HER2- mBC a fost cu 2,8 luni mai lungă în grupul tratat cu olaparib comparativ cu grupul cu terapie standard [7,0 vs. 4,2 luni; raport de risc (HR): 0,58; PBRCA1/2, dar a fost mai evidentă la pacienții cu TNBC comparativ cu cei cu HR+/HER2- mBC. Mai mult, comparativ cu terapia standard, olaparib a arătat beneficii pentru PFS la pacienții cu metastaze hepatice și metastaze ale sistemului nervos central (SNC).

Un total de 94 de pacienți (45,9%) din grupul tratat cu olaparib și 46 de pacienți (47,4%) din grupul cu terapie standard au decedat până la momentul analizei primare. **Timpu median până la deces a fost de 19,3 luni în grupul olaparib și 19,6 luni în grupul cu terapie standard.** Supraviețuirea globală nu a diferit semnificativ între grupuri (raport de risc pentru deces, 0,90; IC 95%, 0,63 până la 1,29; P=0,57). Mai mulți pacienți din grupul cu terapie standard decât din grupul olaparib au primit tratament cu inhibitori PARP, terapie pe bază de platină sau alte chimioterapii citotoxice după primul eveniment de progresie.

De asemenea, studiul, „**Women with short survival after diagnosis of metastatic breast cancer: a population-based registry study**” oferă dovezi reale cu privire la supraviețuirea după diagnosticul mBC, demonstrând că *una din șase femei a avut un prognostic slab, cu supraviețuirea mai scurtă de 90 de zile de la momentul diagnosticului*. O mare parte dintre aceste femei nu au avut niciodată șansa de a primi și de a beneficia de terapie modernă.

Având în vedere cele de mai sus, pentru **pacienții adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ, speranța medie de supraviețuire este sub 24 de luni.**

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Un studiu clinic prospectiv, nerandomizat, de fază II a examinat eficacitatea și siguranța utilizării inhibitorului PARP, olaparib, ca monoterapie (400 mg de două ori pe zi) la pacienți cu cancere avansate de ovar, sân, pancreas și prostată, asociate cu mutații germinale BRCA1/2 (gBRCA1/2). Dintre cei 62 de pacienți cu mBC intens pretratați (≥3 regimuri anterioare de chimioterapie), obiectivul principal al studiului, rata de răspuns tumoral [sau rata de răspuns obiectiv (ORR)], a fost observat la 8 pacienți (12,9%). Pacienții cu mBC cu expunere anterioară la săruri de platină au avut o rată de răspuns de 9,5%, comparativ cu 20% la pacienții fără expunere anterioară la săruri de platină.



Supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) a fost de 3,7 luni, iar supraviețuirea globală mediană (OS) a fost de 11 luni.

Supraviețuire fără progresie (PFS) a fost un rezultat secundar sau explorator de eficacitate în Studiul D0810C00008, Studiul 24, Studiul 20, Studiul 42, iar timpul până la progresie (TTP) a fost un rezultat secundar de eficacitate în Studiul 02. În Studiul D0810C00008, **la pacienții cu cancer de sân gBRCAm, PFS median a fost de 6,5 luni** cu doza de capsule de 400 mg de două ori pe zi, ceea ce s-a comparat favorabil cu rezultatele din literatura pentru o populație neselectată. În Studiul 42, **în subgrupa pacienților cu cancer de sân gBRCAm, PFS median a fost de 3,7 luni.** În Studiile 20 și 02, PFS median și TTP median au fost mai lungi cu olaparib la pacienții cu cancer de sân gBRCAm comparativ cu pacienți care aveau cancer de sân neselectat. În Studiul 24, **aproximativ o treime dintre pacienți aveau cancer de sân gBRCAm, iar PFS median a fost între 5 și 7 luni.** Astfel, ținând cont de diferitele grade de pre-tratament și considerând limitările comparațiilor între studii, PFS-ul observat cu olaparib, așa cum a fost raportat în studiile de fază II, susține rezultatele observate în studiul OlympiAD.

Studiul OlympiAD și-a atins obiectivul principal, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic și clinic relevantă de 3 luni în PFS, conform evaluării „Blinded independent central review” (BICR), la pacienții din populația FAS (Full Analysis Set) tratați cu olaparib, comparativ cu chimioterapia aleasă de medic (HR 0,58; IC 95%: 0,43 - 0,80; $p < 0,0001$; mediană de 7,03 vs. 4,17 luni), susținută de evaluarea investigatorului (HR 0,50; IC 95%: 0,36 - 0,68; $p = 0,0009$; mediană de 7,8 vs. 3,8 luni).

În urma analizelor de subgrup pentru PFS, nu s-a observat niciun subgrup care să obțină un beneficiu diferențiat comparativ cu populația generală. Efectele tratamentului observate la chimioterapiile individuale (capecitabină, vinorelbina sau eribulină) au fost similare cu cele observate în setul ITT.

O îmbunătățire statistic semnificativă în PFS2 a fost observată în brațul cu olaparib (HR: 0,57; IC 95%: 0,40 - 0,87; $p = 0,0033$) cu o **supraviețuire mediană fără progresie de 13,17 luni în brațul cu olaparib comparativ cu 9,26 luni în brațul comparator.** Analiza finală post-hoc pentru PFS2 a fost consistentă cu PFS2 la DCO pentru analiza primară.

Analiza finală pentru OS a fost efectuată la 64% maturitate a populației FAS. Nu s-a observat un efect negativ asupra supraviețuirii globale (OS), iar hazard ratio (HR) a fost numeric în favoarea olaparibului [HR 0,90 (IC 95%: 0,66 - 1,23; $p = 0,5131$; **OS median de 19,3 luni în brațul cu olaparib versus 17,1 luni în brațul cu chimioterapia** selectată de medic)].

Rata de răspuns obiectiv confirmată (CR sau PR) la pacienții cu boală măsurabilă a fost de 52% (87/167) în brațul cu olaparib și de 23% (15/66) în brațul cu chimioterapie. Un răspuns complet a fost observat la 13 pacienți (8%) în brațul cu olaparib și la 1 pacient (1,5%) în brațul comparator.

Durata mediană a răspunsului a fost de 6,9 luni (IC 95%: 4,2 - 10,2) în brațul cu olaparib și de 7,9 luni (IC 95%: 4,5 - 12,2) în brațul cu chimioterapie.

De asemenea, a existat o îmbunătățire a obiectivelor secundare în cadrul studiului de fază III OlympiAD : rata de răspuns obiectiv (ORR) în grupul olaparib a fost aproximativ dublă față de cea din grupul cu terapie standard (59,9% versus 28,8%), iar CR și PR au fost obținute la o proporție mai mare de pacienți din grupul olaparib comparativ cu grupul cu terapie standard (9% vs. 1,5% și 51% vs. 27,3%, respectiv). La pacienții cu HR+/HER2- mBC, ORR a fost de 65,4% în grupul olaparib și de 36,4% în grupul cu terapie standard. La pacienții cu TNBC, ORR a fost de 54,7% în grupul olaparib și de 21,2% în grupul cu terapie standard. ***Durata mediană a răspunsului a fost de 6,4 luni în grupul olaparib și 7,1 luni în grupul cu terapie standard.***

Având în vedere cele de mai sus, ***medicamentul cu DC Lynparza (DCI Olaparibum) determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.***

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

În studiul „**A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer**” a fost realizată o revizuire sistematică, prezentând prevalența internațională a mutațiilor BRCA 1 sau 2 (BRCA1/2) în cancerul de sân, folosind baze de date (de exemplu, Medline și Embase; N=7) și conferințe (ianuarie 2012 - decembrie 2017). Din 17.872 de înregistrări, au fost incluse 70 de studii.

În 58 de studii mari (N>100), ***prevalența mutațiilor BRCA1/2 a variat considerabil, de la 1,8% (Spania)*** în cazurile de cancer de sân sporadic până la 36,9% (Statele Unite) în cazurile de cancer de sân cu receptor estrogenic/progesteronic scăzut+ (1–9% la imunohistochimie/receptor al factorului de creștere epidermic uman 2 negativ [HER2-]).

În 2 studii mari neselectate pe baza istoricului familial, etniei, sexului, vârstei și fără selecție clară în funcție de stadiul cancerului de sân sau statusul receptorului hormonal (HR), prevalența mutației germinale BRCA (gBRCA) a fost de ***2,9% (Italia)*** până la 3,0% (Coreea de Sud).

În cele 4 studii mari neselectate pe cancerul de sân triplu negativ, prevalența mutației gBRCA a variat de la 9,3% (Australia) la 15,4% (Statele Unite). Prevalența mutației gBRCA într-un studiu mare neselectat pe cancerul de sân timpuriu HR pozitiv/HER2- a fost de 5% (Statele Unite). În 2 studii mari neselectate pe cancerul de sân metastatic, ***prevalența mutației gBRCA a fost de 2,7% (Franța) și 4,3% (Germania)***. Studiile pe cancerul de sân local avansat au fost mici și nu au inclus populații neselectate. Raportarea deficitară a statusului gBRCA și a criteriilor de selecție sugerează necesitatea unor studii ample și bine raportate despre prevalența mutațiilor BRCA în cancerul de sân.

Menționăm că *Orphanet* utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care *nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.*

Conform site-ul *gco.iarc.fr/en*, prevalența la 5 ani a cancerului de sân este de **505,8 cazuri la 100.000** de persoane, cu un număr de 49.460 de cazuri în total.

Aproximativ 5% dintre cazurile de cancer de sân sunt asociate cu o mutație germinală în gena BRCA1 și/sau BRCA2, aproximativ 3% fiind asociate cu gena BRCA2 (în general, receptorul hormonal pozitiv).

În primul caz, aplicând procentul de 5%, pentru prevalența la 5 ani a cancerului de sân din România, **reiese o prevalență de 2,529 cazuri la 10.000 de persoane** pentru cancerul de sân asociat cu o mutație germinală în gena BRCA1 și/sau BRCA2, indiferent de stadiul bolii sau statusul HER2.

În al doilea caz, aplicând procentul de 3%, pentru prevalența la 5 ani a cancerului de sân din România, **reiese o prevalență de 1,517 cazuri la 10.000 de persoane** pentru cancerul de sân asociat cu o mutație germinală în gena BRCA2, indiferent de stadiul bolii sau statusul HER2.

În concluzie, **neoplasmul mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ și cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol și care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane conform statisticilor naționale.**

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate) – singura alternativă terapeutică

Cancerul de sân metastatic este o boală incurabilă, însă au fost raportate îmbunătățiri ale supraviețuirii cu strategii terapeutice adecvate. Terapia sistemică este standardul de îngrijire în cancerul de sân metastatic, dar poate fi completată cu tratamente loco-regionale (TLR) în funcție de starea bolii fiecărui pacient. Astfel, o echipă multidisciplinară este o condiție necesară pentru o gestionare optimă. Ghidurile ESMO sunt bazate pe subtipurile biologice ale cancerului de sân, chiar dacă medicamentele moderne țintite pot duce la revizuirea acestor subtipuri în viitor.

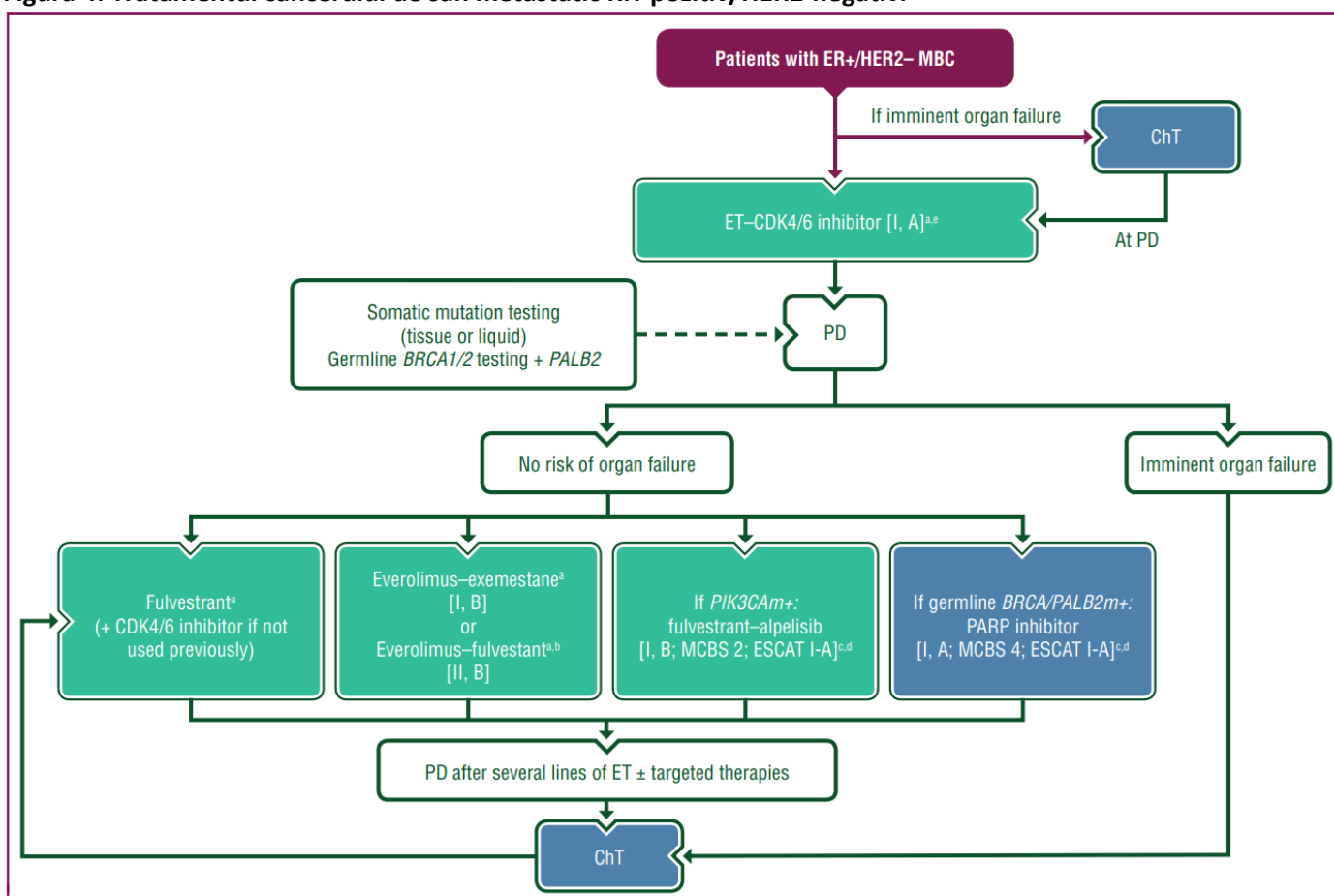
Deciziile de tratament trebuie luate independent de vârsta pacientului, dar comorbiditățile și caracteristicile pacientului, precum și preferințele acestuia, trebuie luate în considerare ca parte a unui proces decizional comun. La pacienții vârstnici, o evaluare geriatrică cuprinzătoare poate oferi informații importante. Îngrijirea de susținere ar trebui să facă întotdeauna parte din planul de tratament, iar introducerea timpurie a îngrijirii paliative de specialitate poate ajuta la un control mai bun al simptomelor.

Pentru pacienții cu cancer de sân metastatic HER2-negativ, nu există o chimioterapie preferată de primă linie. Monoterapia secvențială cu agenți unici, precum capecitabina, vinorelbina sau eribulina, este printre opțiunile preferate la pacienții cu cancer de sân metastatic care au fost tratați anterior cu o antraciclină și un taxan în stadiul adjuvant sau metastatic și pentru care tratamentele hormonale suplimentare nu sunt indicate. Chimioterapia

combinată este rezervată pacienților selectați cu o povară tumorală mare, progresie clinică rapidă, metastaze viscerale amenințătoare de viață sau necesitatea unui control rapid al simptomelor și/sau al bolii.

Un algoritm de tratament recomandat în ghidul ESMO pentru gestionarea cancerului de sân metastatic pozitiv pentru receptorii hormonali (RH) și negativ pentru HER2, este prezentat în Figura 4.

Figura 4: Tratamentul cancerului de sân metastatic RH-pozitiv/HER2-negativ.



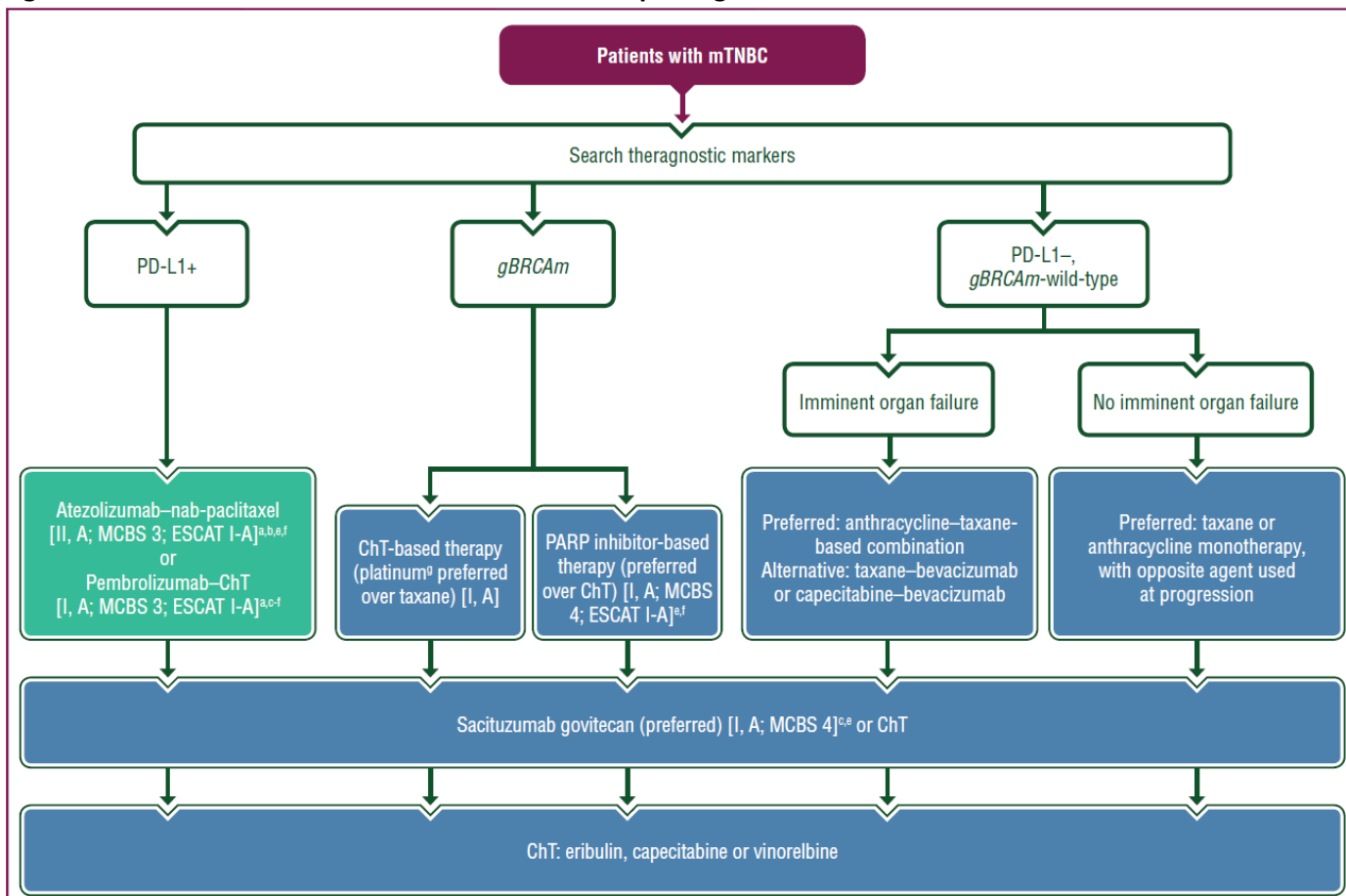
În cazul pacienților cu cancer de sân metastatic, HER2 negativ, RH pozitiv și cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, ghidul ESMO recomandă monoterapia cu inhibitori PARP (inhibitori ai enzimelor poli (ADP-riboză) de tip polimerază) precum olaparib sau talazoparib, fiind singurele opțiuni terapeutice țintite.

De asemenea, nu există terapie țintită disponibilă până în prezent pentru tratamentul TNBC (cancer de sân triplu negativ). Prognosticul pentru pacienții cu TNBC și/sau pentru cei care poartă mutații gBRCA1 cu boală metastatică poate fi chiar mai nefavorabil decât pentru populația generală cu cancer de sân metastatic.

O strategie de tratament recomandată în ghidul ESMO pentru gestionarea cancer de sân metastatic triplu negativ este prezentată în Figura 5. Pentru majoritatea cazurilor de cancer de sân triplu negativ, chimioterapia (ChT)

rămâne tratamentul standard. În prima linie de tratament, stabilirea statutului PD-L1 și gBRCAm este esențială, deoarece permite optimizarea gestionării.

Figura 5: Tratamentul cancerului de sân metastatic triplu negativ



Se recomandă depistarea expresiei pozitive PD-L1 (ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate) și gBRCAm, deoarece acestea permit realizarea recomandărilor farmacoterapice specifice pentru linia întâi de tratament.

Pentru pacienții care prezintă mutații germinale ale genei BRCA1/2 (gBRCAm) și cu expresia negativă a PD-L1, ghidul recomandă preferențial tratamentul cu olaparib sau talazoparib, fiind singurele opțiuni terapeutice țintite.

Recomandarea prevăzută în Ghidul ESMO privind *tratamentul cancerului mamar metastatic RH+/HER2- cu mutația gBRCAm și privind tratamentul cancerului mamar metastatic triplu negativ cu mutația gBRCAm*, descrise anterior, este *tratamentul țintit cu inhibitori PARP (olaparib sau talazoparib)*.

Menționăm că în prezent, medicamentul cu DCI Talazoparibum nu este inclus 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, republicată.

Având în vedere următoarea definiție, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află 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, republicată, care are aceleași indicații aprobate și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”,

DCI Olaparibum nu are comparator relevant în Listă.

De asemenea, menționăm că SETS a solicitat, prin adresa înregistrată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor din România cu nr. 123463E/06.09.2024 și la Ministerul Sănătății cu nr. REG2/27004/09.09.2024, către comisia de oncologie, un punct de vedere privind posibilitatea existenței unui comparator pentru medicamentul cu DC Lynparza (DCI Olaparibum), și de a stabili dacă medicamentul cu DC Trodelvy poate fi considerat comparator sau alternativă terapeutică pentru medicamentul cu DC Lynparza. La data prezentei evaluări, nu s-a primit niciun răspuns din partea comisiei de oncologie.

Luând în considerare cele de mai sus, DCI Olaparibum este **singura alternativă terapeutică, fără comparator relevant în Listă**, recomandat pentru pacienți adulți cu **mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ și cu receptori hormonal prezenți/absenți**.

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Lynparza este disponibil sub formă de comprimate de 100 mg și 150 mg.

Doza recomandată de Lynparza în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente 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.

Ajustarea dozei pentru reacții adverse

Administrarea poate fi întreruptă pentru tratamentul reacțiilor adverse, precum greață, vărsături, diaree și anemie și poate fi luată în considerare scăderea dozei.



Scăderea recomandată a dozei este 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).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, atunci se recomandă scăderea la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Ajustările dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A și trebuie luată în considerare medicația alternativă. Dacă un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este până la 100 mg (un comprimat de 100 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 200 mg). Dacă un inhibitor moderat al izoenzimei CYP3A trebuie administrat concomitent, scăderea recomandată a dozei de Lynparza este până la 150 mg (un comprimat de 150 mg) administrate de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg).

Mod de administrare

Lynparza este destinat pentru administrare orală.

Comprimatele de Lynparza trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate. Comprimatele de Lynparza pot fi luate indiferent de orarul meselor.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici,
calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 4.

Tabelul 4: Calculul costurilor terapiei

	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	Preț cost terapie/ an calendaristic (lei)
Lynparza 150 mg comprimate filmat - cutie cu blist. Al/Al x 56 compr. film. (3 ani)	10.761,80	192.17	280.568,20

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	85

6. CONCLUZII

- Cancerul de sân este o boală care pune viața în pericol și reprezintă a doua cauză principală de deces prin cancer în rândul femeilor și a patra cauză principală de deces prin cancer în general.
- Majoritatea pacienților nu vor prezenta simptome atunci când cancerul este încă în stadiu incipient, motiv pentru care detectarea timpurie este extrem de importantă. Cancerul de sân poate avea o combinație de simptome, mai ales atunci când este mai avansat.
- Aproximativ 5% dintre cazurile de cancer de sân sunt asociate cu o mutație germinală în gena BRCA1 și/sau BRCA2, aproximativ 3% fiind asociate cu gena BRCA2 (în general, receptorul hormonal pozitiv). În populația generală, purtătorii de mutații BRCA1/2 au un risc relativ crescut de cancer de sân. Prezența mutațiilor gBRCA1 este asociată cu un risc de cancer de sân pe parcursul vieții, variind între 60% și 70%. Mutațiile gBRCA2 sunt asociate cu un risc de cancer de sân pe parcursul vieții între 40% și 60% la femei și între 5% și 10% la bărbați. În cazuri rare, unele persoane poartă mutații dăunătoare în ambele gene BRCA1 și BRCA2.
- Opțiunile de tratament includ chirurgie, chimioterapie, radioterapie, terapie hormonală și, mai recent, imunoterapie. Factori precum histologia, stadiul bolii, markerii tumorali și anomaliile genetice ghidează deciziile de tratament personalizate.
- Selecția terapiei adecvate pentru cancerul de sân avansat, care include cancerul local avansat și metastatic, este complexă din cauza numeroaselor opțiuni de tratament și a heterogenității biologice a bolii. Opțiunile potențiale de tratament sunt determinate în funcție de statutul tumorii privind receptorii de estrogen (ER), receptorii de progesteron (PR) și HER2. Opțiunile de tratament pentru pacienții cu cancer de sân metastatic pot fi, de asemenea, influențate de tipul de terapie adjuvantă utilizată anterior, de cât de repede recidivează pacientul după terapia adjuvantă și de localizarea metastazelor.
- În prezent, nu există tratamente aprobate în Uniunea Europeană (UE) special pentru pacienții cu gena gBRCAm cu cancer de sân metastatic, iar acești pacienți sunt tratați în funcție de statusul receptorilor hormonal și HER2 determinați în tumorile lor.

- Lynparza (DCI Olaparibum) este indicat în *monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ și cu receptori hormonal prezenți/absenți.*
- Siguranța și eficacitatea tratamentului cu olaparib la pacienți cu mutație gBRCA1/2 și neoplasm mamar metastatic HER2 negativ au fost evaluate într-un studiu de fază III, randomizat, controlat, cu design deschis (OlympiAD).
- DCI Olaparibum este singura alternativă terapeutică țintită pentru pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ și cu receptori hormonal prezenți/absenți.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI OLAPARIBUM** și cu **DC Lynparza 100 mg comprimate filmate** și cu **DC Lynparza 150 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „Lynparza este indicat în *monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonal (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*”, întrupește punctajul de **inclusiune necondiționată** 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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI OLAPARIBUM** și cu **DC Lynparza 100 mg comprimate filmate** și cu **DC Lynparza 150 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „Lynparza este indicat în *monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, cu neoplasm mamar în stadiu local avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonal (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*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Lynparza (*Lynparza, INN-olaparib*)
2. EPAR Lynparza (*Lynparza, INN - olaparib*)
3. Avis HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17974_LYNPARZA_sein_PIC_EI_Avis3_CT17974.pdf)
4. NICE GUIDANCE (*Olaparib for treating BRCA mutation-positive HER2-negative metastatic breast cancer after chemotherapy (terminated appraisal)*)
5. SMC ADVICE (<https://scottishmedicines.org.uk/media/6433/olaparib-lynparza-non-sub-final-oct-2021-for-website.pdf>)
6. Decizie IQWIG (A19-57 - Olaparib - Extract of dossier assessment - Version 1.0)
7. Addendum IQWIG (A19-97 - Olaparib - Addendum to Commission A19-57 - Version 1.0)
8. Decizie G-BA (*Resolution*)
9. Ghiduri ESMO (<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/er-positive-her2-negative-breast-cancer>)
10. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
12. <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer-in-women/what-is-breast-cancer-in-women/>
13. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-022-06591-7>
14. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804923000801>
15. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8993712/>
16. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10092337/>
17. <https://cco.amegroups.org/article/view/49624/html>
18. <https://www.dovepress.com/a-systematic-review-of-the-international-prevalence-of-brca-mutation-i-peer-reviewed-fulltext-article-CLEP>
19. <https://qco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>

Raport finalizat în data de: 10.12.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU