



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: OLAPARIBUM

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

**Data depunerii dosarului**

**30.01.2025**

**Numărul dosarului**

**5919**

**Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou**



## 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

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

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

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 151/20.02.2025:

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

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

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

Doze și mod de administrare

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



### *Selecția pacienților*

*Tratament adjuvant în neoplasmul mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, cu mutație germinală BRCA:*

Înainte de inițierea tratamentului cu Lynparza în context adjuvant la pacienții cu neoplasm mamar cu risc crescut, în stadiu incipient, fără receptori pentru factorul de creștere epidermal 2 (HER2 negativ) trebuie să existe confirmarea unei mutații germinale a genei pentru susceptibilitate la neoplasmul mamar (gBRCA1/2) patogene sau potențial patogene, cu o metodă validată de testare.

### 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*

*Tratament adjuvant în neoplasmul mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, cu mutație germinală BRCA:*

Se recomandă ca pacienții să fie tratați pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

### *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) 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.

### 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  $\leq 30$  ml/min) întrucât eficacitatea și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți. Lynparza poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă doar dacă beneficiul depășește riscul potențial, iar funcția renală a pacienților și reacțiile adverse trebuie monitorizate cu atenție.

#### **Insuficiență hepatică**

Lynparza poate fi administrat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B Child-Pugh) fără ajustarea dozelor. Lynparza nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la acești pacienți.

#### **Pacienți aparținând altei rase decât celei albe**

Datele disponibile de la pacienți aparținând altei rase decât celei albe sunt limitate. Totuși, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea administrării Lynparza la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

### 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 recombinare omologă (DRO). În schimb, se activează căi

alternative care predispun la apariția de erori, cum este calea NHEJ, care determină un grad înalt de instabilitate genomică. După un anumit număr de cicluri de replicare, instabilitatea genomică poate atinge un nivel inacceptabil și poate avea ca rezultat moartea celulelor tumorale, deoarece celulele tumorale prezintă o încărcare mai mare de leziuni ADN comparativ cu celulele normale. Calea HRR ar putea fi compromisă prin alte mecanisme, deși anomalia determinantă și gradul de penetrare nu sunt complet elucidate. 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 recombinare 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 legal al 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 Lynparza 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Lynparza este indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1 - „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unui segment populațional nou*.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu **DCI OLAPARIBUM** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare

medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, atât la poziția 102, având adnotarea specifică „\*\*1”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament 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, cât și la poziția 153, având adnotarea specifică „\*\*1 Ω”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament 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, în baza contractelor cost-volum încheiate.

La momentul evaluării, protocolul terapeutic aferent tratamentului *pacienților cu neoplasm mamar*, cu DCI OLAPARIBUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este următorul:

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

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

1. 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.

2. Olaparibum în monoterapie sau în asocieră cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienții adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant.

**Aceste indicații 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**

1. Vârsta peste 18 ani;
2. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
3. Criterii particulare:

##### **a) neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic**

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

- Stadiu local avansat sau metastatic.

- Status triplu negativ (HR-/HER2-).

##### **b) neoplasm mamar în stadiu incipient**

- Neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant

- Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.

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

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

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

- Persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).

- Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.

- Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni

- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.

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

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.

- Sarcină sau alăptare.

#### **III. Durata tratamentului**

Tratamentul în monoterapie al **neoplasmului mamar în stadiu metastatic**

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

Tratament adjuvant monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin, în **neoplasmul mamar, în stadiu incipient**:

- Se recomandă ca pacienții să fie tratați pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

#### **IV. Doze și mod de administrare**

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

#### **V. Monitorizare:**

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

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

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Status de performanță ECOG 2-4.
- Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

Menționăm că în urma cererii de evaluare cu nr. 27200/26.08.2024, depusă de către AstraZeneca Pharma SRL la ANMDMR pentru medicamentul cu **DC: Lynparza 100 mg comprimate filmate și Lynparza 150 mg comprimate filmate (DCI OLAPARIBUM)** 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”, a fost emisă **decizia Președintelui ANMDMR nr. 1469/11.12.2024 de includere necondiționată** în Listă.

În contextul **deciziei Președintelui ANMDMR nr. 1469/11.12.2024** privind **includerea necondiționată** în Listă a **medicamentului cu DCI OLAPARIBUM pentru indicația validată de rezultatele studiului OlympiAD, și fără restricții față de Rezumatul Caracteristicilor Produsului**, compania a solicitat evaluarea medicamentului cu **DCI OLAPARIBUM și cu DC: Lynparza 100 mg comprimate filmate și Lynparza 150 mg comprimate filmate**, în vederea **adăugării unui segment populațional nou**, reprezentat de „pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant”, la indicația compensată, prezentată mai sus, în acord cu prevederile **OMS nr. 861/2014**, cu modificările și completările ulterioare, și în baza criteriilor cuprinse în tabelului 1, respectiv „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”.

## **Cancer mamar - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament**

### *Caracteristicile bolii*

Cancerul de sân este o afecțiune în care celulele anormale ale sânului se dezvoltă necontrolat și formează tumori. Dacă nu este tratat, aceste tumori se pot răspândi în tot corpul și pot deveni fatale.

Celulele canceroase mamare își au originea în canalele galactofore și/sau în lobulii care produc lapte din sân. Forma cea mai timpurie a cancerului (in situ) nu pune viața în pericol și poate fi detectată în stadii incipiente. Celulele canceroase pot invada țesutul mamar din apropiere (invazie), ceea ce duce la formarea tumorilor care provoacă noduli sau îngroșări ale țesutului.

Cazurile de cancer invaziv pot să se răspândească spre ganglionii limfatici din apropiere sau alte organe (metastază). Metastazele pot pune viața în pericol și pot fi fatale.

Cancerul de sân (BC) este o boală moleculară diversă, cu mai multe subgrupuri moleculare bine definite. Din punct de vedere clinic, există trei subgrupuri terapeutice principale:

1. Cancer de sân RH-pozitiv – caracterizat prin prezența receptorilor hormonal (estrogen și/sau progesteron) și expresie normală a proteinei HER2.
2. Cancer de sân HER2-pozitiv – caracterizat prin amplificarea genei HER2 sau supraexpresia acesteia; aproximativ 45% dintre aceste cazuri sunt și RH-pozitive.
3. Cancer de sân triplu negativ (TNBC) – caracterizat prin niveluri scăzute sau absente de receptori hormonal și lipsa alterării proteinei HER2.

Aproximativ 60-65% din cazurile noi de cancer de sân sunt RH-pozitive și beneficiază de terapie endocrină adjuvantă (ET), care reduce riscul de recurență și, în final, riscul de deces din cauza cancerului. Cu toate acestea, rezistența la ET rămâne o problemă clinică semnificativă.

Complexul kinazei dependente de ciclină 4/6 (CDK4/6) este implicat în sinteza ADN-ului și progresia ciclului celular prin interacțiunea sa cu ciclina D1 și proteina retinoblastomului (pRb). Cancerul de sân RH-pozitiv pare să depindă în mod particular de interacțiunea CDK4/ciclina D1/Rb, care este adesea dereglată în cancerul de sân. Prin urmare, interacțiunea CDK4/6/ciclina D1/Rb constituie o țintă potențială pentru terapii țintite în cancerul de sân RH-pozitiv.

Aproximativ toate cazurile noi de cancer de sân diagnosticate sunt cazuri de cancer de sân în stadiu incipient (eBC), localizate la nivelul țesutului mamar și al ganglionilor limfatici regionali, care pot fi tratate curativ prin rezecție chirurgicală și diverse modalități de tratament.

Dintre toate cazurile de cancer de sân RH-pozitiv și HER2-negativ diagnosticate la femei între 2010 și 2019, 94,8% au fost în stadiu incipient (eBC), dintre care 68,9% au fost localizate exclusiv la nivelul țesutului mamar, iar 25,9% au implicat atât țesutul mamar, cât și ganglionii limfatici regionali.



## *Epidemiologie*

Cancerul de sân (BC) este cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer în rândul femeilor la nivel mondial. În anul 2020, s-au estimat aproximativ 2,3 milioane de cazuri noi de cancer de sân și 685.000 de decese atribuite acestei boli, la nivel global. Incidența cancerului de sân variază între indivizii din diferite grupuri etnice și în diverse locații geografice din lume. În Europa, incidența estimată a cancerului de sân în anul 2020 a fost de aproximativ 531.000 de cazuri, cu 142.000 de decese (GLOBOCAN 2020). Cancerul de sân la bărbați este rar, având o frecvență raportată de aproximativ 1% din totalul cazurilor de cancer de sân.

Aproximativ 3%-5% dintre pacienții cu cancer de sân prezintă mutații BRCA1/2. Aproximativ 70% dintre purtătorii mutației BRCA1 care dezvoltă cancer de sân sunt diagnosticați cu TNBC. În contrast, pacienții cu cancer de sân purtători ai mutației BRCA2 sunt mai susceptibili să exprime ER și/sau PgR.

## *Management și tratament*

Decizia de a trata pacienții cu cancer de sân incipient cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă, pe lângă chirurgie/radioterapie, este determinată de caracteristicile clinice, stadiul tumorii și datele histopatologice. Studiile clinice randomizate nu au găsit diferențe semnificative în rezultatele pe termen lung atunci când chimioterapia sistemică este administrată înainte sau după intervenția chirurgicală.

Pentru TNBC, chimioterapia neoadjuvantă/adjuvantă a fost principala opțiune de tratament sistemic. Tratamentul chimioterapic al pacienților cu cancer de sân în stadiu incipient, ER și/sau PgR pozitiv, HER2 negativ, depinde de riscul individual de recurență și de răspunsul presupus la terapia endocrină.

Pentru pacienții cu receptori hormonali pozitivi și  $\geq 4$  ganglioni pozitivi la intervenția chirurgicală definitivă, ghidurile NCCN recomandă ca toți pacienții să primească chimioterapie adjuvantă urmată de terapie endocrină. Chimioterapia adjuvantă este, de asemenea, recomandată pacienților cu cancer cu receptori hormonali pozitivi care prezintă caracteristici de risc crescut, cum ar fi tumori de grad înalt, tumori de dimensiuni mari ( $\geq 2$  cm), ganglioni limfatici afectați patologic și/sau un scor ridicat de recurență (OncotypeDX 21-gene sau alte teste multigenice). Terapia endocrină adjuvantă este recomandată după chimioterapia neoadjuvantă pentru toți pacienții ER și/sau PgR pozitivi, HER2 negativi.

Chimioterapia standard neoadjuvantă pentru boala HER2 negativă în stadiu incipient constă într-un regim pe bază de antraciclină, agent alchilant și taxani. Ghidurile ESMO recomandă ca un regim secvențial pe bază de antraciclină/taxan să fie standard pentru majoritatea pacienților. Ghidurile NCCN și ESMO consideră că nu există suficiente dovezi pentru utilizarea de rutină a sărurilor de platină în regimurile neoadjuvante pentru pacienții cu TNBC. Deși compușii de platină nu sunt recomandați de rutină, adăugarea unui astfel de compus poate fi luată în considerare la pacienții cu TNBC cu risc crescut care prezintă mutații patogene BRCA1/2 și la pacienții selectați la care se dorește un control local mai bun. La pacienții cu TNBC cu risc crescut care nu obțin un răspuns complet

patologic (pCR) după chimioterapia neoadjuvantă standard, poate fi luată în considerare adăugarea de capecitabină adjuvantă postoperatorie.

Cancerle de sân care prezintă mutații în BRCA1 sau BRCA2 determină celule tumorale lipsite de funcționalitatea proteinei BRCA, ceea ce duce la o deficiență în recombinarea omoloagă. Acest lucru face ca cancerul de sân cu mutații BRCA să fie potrivit pentru tratamentul cu inhibitori PARP, permițând exploatarea procesului de letalitate sintetică.

Olaparib, este un inhibitor oral puternic de poliadenozină 5'difosforiboză polimerază (PARP) umană, care exploatează deficiențele din căile de reparare a ADN-ului pentru a ținti în mod preferențial celulele canceroase care poartă astfel de deficiențe. Deficiența în mecanismul de reparare prin recombinație omoloagă (HRR) în celulele tumorale determină o dependență de căi de reparare eronate, ceea ce duce la acumularea de leziuni ale ADN-ului și la moartea celulară a celulelor tumorale.

Lynparza este aprobat în UE pentru tratamentul cancerului ovarian, cancerului de sân, adenocarcinomului pancreatic și cancerului de prostată.

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	<b>Crearea adresabilității pentru pacienți</b>	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	<b>Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie</b>	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	<b>Analiza de impact financiar</b>	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare în Listă** de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

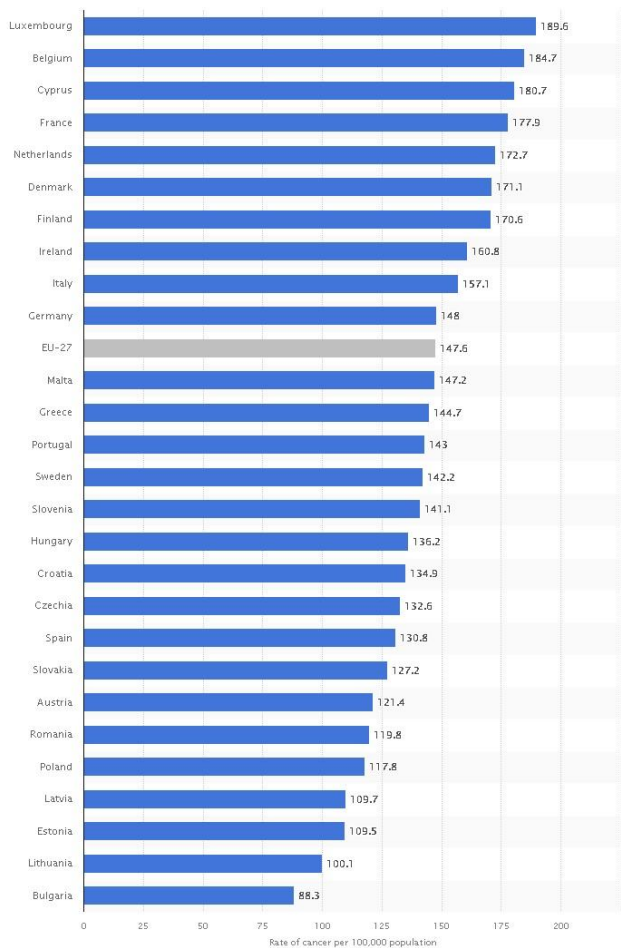
### 1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer diagnosticat la femei, reprezentând mai mult de 1 din 10 diagnostice noi de cancer anual și este a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la nivel mondial în rândul femeilor. Factorii de risc pentru cancerul de sân sunt bine stabiliți, iar reducerea riscului joacă un rol esențial în scăderea incidenței acestui tip de cancer. De obicei, cancerul de sân evoluează în tăcere, fiind descoperit, de regulă, în timpul screening-ului de rutină în țările occidentale. În lipsa screening-ului, cancerul de sân este adesea detectat sub forma unui nodul mamar palpabil. Chirurgia, radioterapia, chimioterapia și imunoterapia sunt utilizate în combinație pentru tratarea cancerului de sân, în funcție de stadiul și tipul tumorii. Îmbunătățirile acestor modalități de tratament au dus la progrese semnificative în supraviețuirea generală și în rezultatele raportate de pacienți.

Mortalitatea cauzată de cancerul de sân în Europa a fost în scădere în ultimele trei decenii. Aceste scăderi au fost mai semnificative în Europa de Nord decât în Europa de Est, unde în trecut au fost observate rate mai scăzute ale mortalității. Aceste tendințe favorabile se datorează în principal îmbunătățirii diagnosticului și tratamentului. Deși în prezent ratele mortalității sunt mai uniforme în întreaga Europă, modelul observat în trecut s-a inversat. Ratele mortalității cauzate de cancerul de sân tind să fie mai ridicate în țările din Europa Centrală și de Est, unde în trecut erau mai scăzute.

În 2022, cea mai mare incidență a cancerului de sân la femei din Europa a fost estimată în Luxemburg, cu aproximativ 190 de cazuri la 100.000 de locuitori. Belgia și Cipru au urmat îndeaproape. Media incidenței cancerului de sân în cele 27 de state membre ale UE a fost de 147,6 cazuri la 100.000 de locuitori, România ocupând poziția 22 cu aproximativ 120 de cazuri la 100.000 de locuitori.

**Figura 1: Rata incidenței cancerului de sân la femei în Europa în 2022, pe țări (la 100.000 de locuitori)**



Cel mai frecvent simptom al cancerului de sân este apariția unui nodul sau a unei mase noi (deși majoritatea nodulilor mamari nu sunt canceroși). O masă nedureroasă, dură, cu margini neregulate este cel mai probabil cancer, însă cancerule de sân pot fi și moi, rotunde, sensibile sau chiar dureroase.

Alte simptome posibile ale cancerului de sân includ:

- Umflarea întregului sân sau a unei părți a acestuia (chiar dacă nu se simte niciun nodul),
- Apariția gropițelor la nivelul pielii sânelui (uneori asemănătoare coajei de portocală),
- Durere la nivelul sânelui sau mamelonului,
- Retracția mamelonului (întoarcerea acestuia spre interior),
- Pielea mamelonului sau a sânelui roșie, uscată, descuamată sau îngroșată,
- Secreții din mamelon (altele decât laptele matern),
- Ganglioni limfatici umflați sub braț sau în apropierea claviculei (uneori, acest lucru poate fi un semn al răspândirii cancerului de sân, chiar înainte ca tumora principală din sân să fie suficient de mare pentru a putea fi simțită).

Decizia privind tratamentul sistemic ar trebui să se bazeze pe oportunitățile de terapie sistemică post-operatorie ghidată de răspunsul patologic și beneficiile utilizării acesteia, precum și pe riscul individual de recidivă și sensibilitatea prezisă la diferite tipuri de tratament. Decizia finală ar trebui să ia în considerare și toxicitățile pe termen scurt și lung, vârsta biologică a pacientului, starea generală de sănătate, comorbiditățile și preferințele acestuia.

Terapia neoadjuvantă ar trebui să înceapă imediat ce diagnosticul și stadializarea sunt finalizate (ideal în termen de 2-4 săptămâni). Terapia sistemică adjuvantă ar trebui să înceapă fără întârzieri nejustificate (ideal în termen de 4-6 săptămâni), deoarece datele arată o scădere a eficacității atunci când aceasta este administrată la >12 săptămâni după intervenția chirurgicală. Ori de câte ori chimioterapia sistemică adjuvantă este indicată, utilizarea neoadjuvantă a aceluiași regim poate fi, de asemenea, luată în considerare.

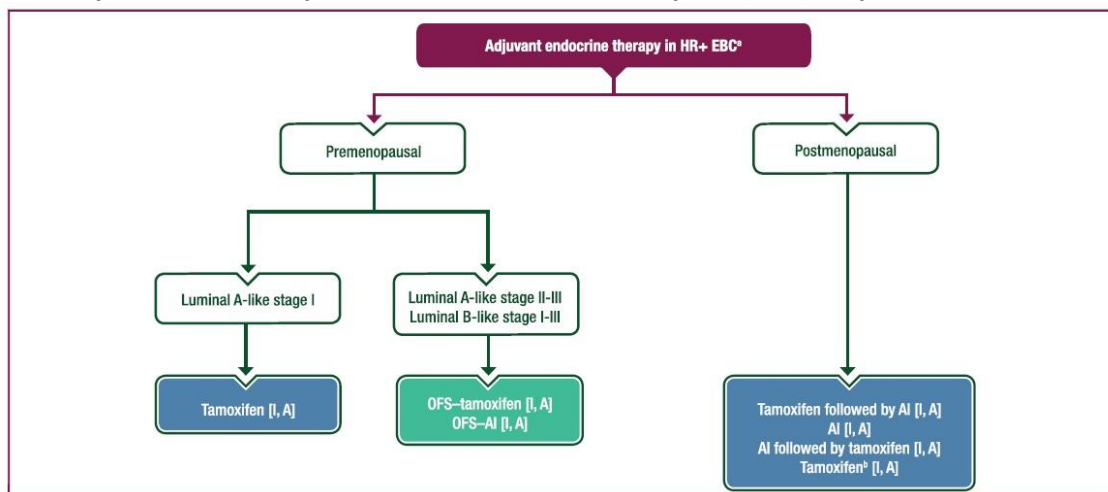
Terapia endocrină (ET) ar trebui utilizată la toți pacienții cu cancer de sân RH-pozitiv, cu excepția cazurilor în care este contraindicată.

Conform ghidurilor clinice ESMO și NCCN 2024, femeilor pre- și postmenopauzale cu cancer de sân incipient (eBC) RH-pozitiv li se recomandă terapie endocrină adjuvantă (ET), constând în tamoxifen sau un inhibitor de aromatază (AI) + un analog LHRH pentru bărbați și femeile premenopauzale și fie un AI, fie tamoxifen, administrate singure sau ca tratament secvențial, pentru femeile postmenopauzale.

Mai mult, terapia țintită cu inhibitori ai ciclindendentii de kinază 4/6 (CDK4/6) în combinație cu terapia endocrină (ET) a fost studiată pe scară largă în cancerul de sân precoce (EBC). Adăugarea abemaciclibului timp de 2 ani a redus riscul absolut de recurență la 4 ani cu 6,4% (raportul de risc 0,664, IC 95% 0,578-0,762,  $P < 0,0001$ ) într-o cohortă de femei cu cancer de sân RH-pozitiv, HER2-negativ, cu 4 sau mai mulți noduli limfatici implicați, 1-3 noduri pozitive cu tumori T3 (>5 cm) sau histologie de grad 3 sau expresie Ki-67  $\geq 20\%$ . Studiul NATALEE a evaluat adăugarea ribociclibului 400 mg/zi (zilele 1-21 din fiecare ciclu de 28 de zile) timp de 3 ani la terapia endocrină adjuvantă la femeile cu cancer de sân RH-pozitiv, HER2-negativ, stadiul II (fie N0 cu grad 2-3 și/sau Ki-67  $\geq 20\%$  sau N1) sau stadiul III, conform Comitetului American pentru Cancer (a opta ediție).

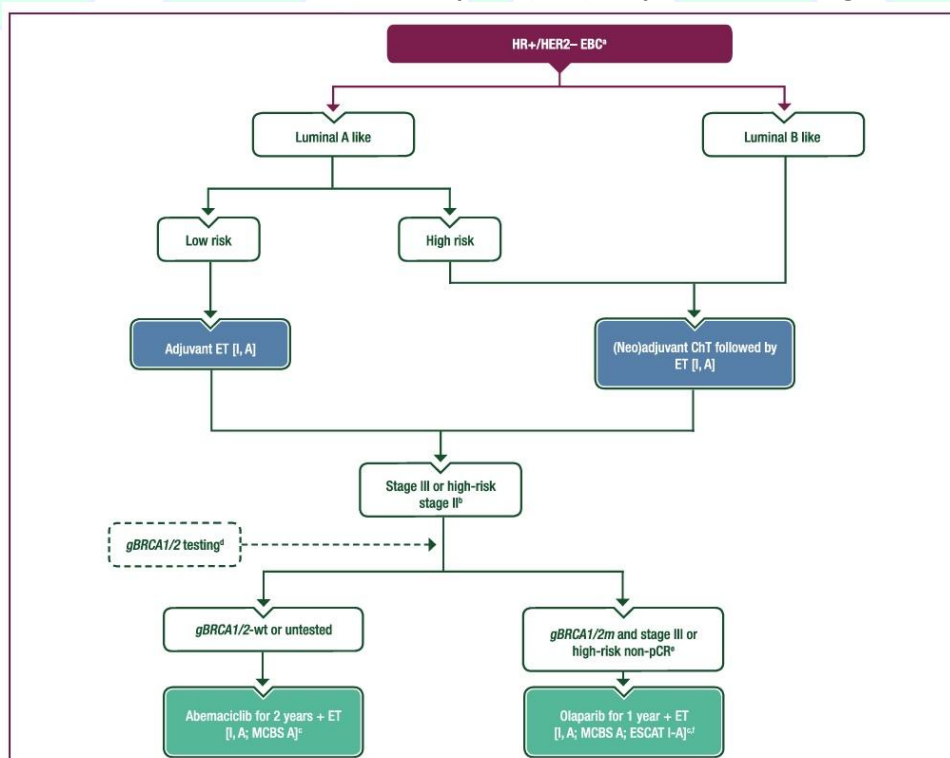
De asemenea, la pacienții cu mutație gBRCA1/2 și tumori HER2-negative cu risc înalt, olaparibul adjuvant administrat timp de 1 an îmbunătățește supraviețuirea fără boală (DFS) (raportul de risc 0,63, IC 95% 0,5-0,78) și supraviețuirea globală (OS) (raportul de risc 0,68, IC 95% 0,47-0,97,  $P = 0,009$ ), indiferent de statusul receptorilor hormonal. După 4 ani, diferențele absolute în iDFS și DFS la distanță au fost de 7,3% (IC 95% 3,0% - 11,5%) și respectiv 7,4% (IC 95% 3,6% - 11,3%). Pacienții cu tumori RH-pozitive trebuiau să aibă 4 noduli limfatici implicați la diagnostic sau un stadiu clinic și patologic plus un scor de ER și grad nuclear (CPS + EG) de 3 pentru a fi eligibili pentru includerea în studiu.

**Figura 2: Rolul terapiei endocrine adjuvante în cancerul de sân incipient (eBC) RH-pozitiv**



AI – inhibitor de aromatază; EBC – cancer de sân incipient; HER2 – receptor 2 al factorului de creștere epidermal uman; HR – receptor hormonal; OFS – suprimarea funcției ovariene.

**Figura 3: Tratamentul sistemic al cancerului de sân incipient (eBC) RH-pozitiv, HER2-negativ**



ChT, chimioterapie; CPS + EG, stadiul clinic pre-tratament și stadiul patologic post-tratament, receptorul de estrogen și gradul tumorii; EBC, cancer mamar incipient; EMA, Agenția Europeană a Medicamentului; ESCAT, Scara ESMO pentru Acționabilitatea Clinică a Țintelor Moleculare; ET, terapie endocrină; FDA, Administrația pentru Alimente și Medicamente (SUA); gBRCA1/2, BRCA1/2 germinal; HER2, receptorul uman al factorului de creștere epidermic 2; HR, receptor hormonal; m, mutație; MCBS, Scara ESMO-Magnitude of Clinical Benefit (Magnitudinea Beneficiului Clinic ESMO); N, ganglion; pCR, răspuns complet patologic; wt, tip sălbatic (wild type).

Tratamentul cancerului de sân triplu negativ (TNBC) depinde de stadiul bolii, caracteristicile pacientului și factori individuali. TNBC nu are receptori hormonali (ER sau PgR) și nu exprimă HER2, ceea ce face ca opțiunile terapeutice să fie limitate comparativ cu alte tipuri de cancer de sân. Strategia de tratament include abordări sistemice și locale.

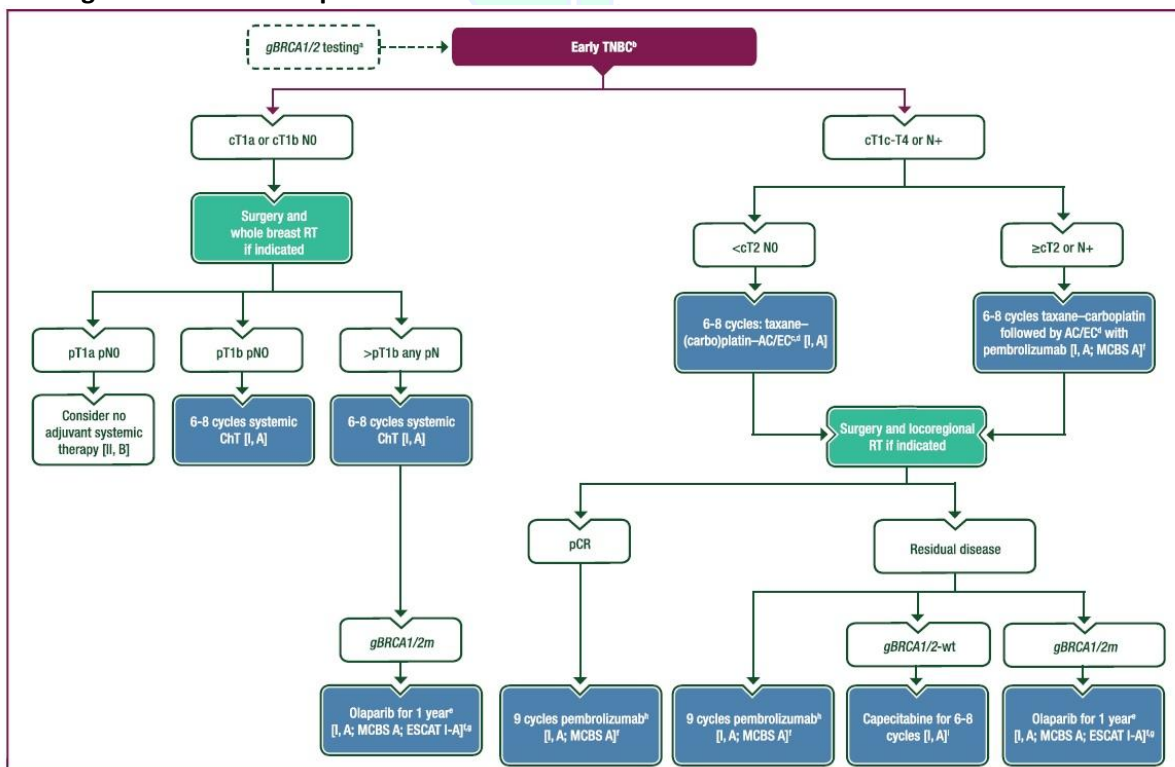
Chimioterapia este tratamentul principal pentru TNBC, fiind administrată adjuvant (după intervenția chirurgicală) sau neoadjuvant (pentru a reduce dimensiunea tumorii înainte de intervenția chirurgicală):

- **Chimioterapia standard** pentru TNBC include regimuri pe bază de **antraciclone** (doxorubicină, epirubicină) și **taxani** (paclitaxel, docetaxel).
- **Chimioterapia neoadjuvantă** este folosită pentru a reduce tumoarea înainte de chirurgie, pentru a permite intervenții chirurgicale mai puțin invazive și pentru a îmbunătăți șansele de conservare a sânelui.

Ghidurile NCCN și ESMO consideră că nu există suficiente dovezi pentru utilizarea de rutină a sărurilor de platină în regimurile neoadjuvante pentru pacienții cu TNBC. Deși compușii pe bază de platină nu sunt recomandați de rutină, adăugarea unui compus pe bază de platină poate fi luată în considerare la pacienții cu TNBC de risc înalt și mutații ale genei BRCA1/2. În cazul pacienților cu TNBC de risc înalt care nu ating răspunsul complet patologic (pCR) după chimioterapia neoadjuvantă standard, adăugarea capecitabinei adjuvante postoperatorii poate fi luată în considerare.

Astfel, la pacienții cu mutații gBRCA1/2 și TNBC cu risc înalt (non-pCR sau stadiu patologic II-III), se recomandă administrarea adjuvantă a olaparibului timp de 1 an.

**Figura 4: Managementul TNBC incipient**



AC – doxorubicină-ciclofosamidă; c – clinic; ChT – chimioterapie; CPG – Ghid de practică clinică; EC – epirubicină-ciclofosamidă; EMA – Agenția Europeană pentru Medicamente; ER – receptor de estrogen; ESCAT – Scala ESMO pentru Acționabilitatea Clinică a Țintelor Moleculare; ET – terapie endocrină; FDA – Administrația pentru Alimente și Medicamente (SUA); gBRCA1/2 – mutație germinală BRCA1/2; G-CSF – factor de stimulare a coloniilor granulocitare; HER2 – receptor 2 al factorului de creștere epidermal uman; HR – receptor hormonal; ICI – inhibitor de punct de control imun; m – mutație; MCBS – Scala ESMO a



Magnitudinii Beneficiului Clinic; N – nodul limfatic; p – patologic; pCR – răspuns complet patologic; PgR – receptor de progesteron; RT – radioterapie; T – tumoare; TNBC – cancer de sân triplu negativ; wt – tip sălbatic (wild type).

Extinderea indicației pentru a include tratamentul *pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant* pentru DC Lynparza, s-a bazat pe rezultatele studiului **D081CC00006 (OlympiA)**. Acesta este un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo și desfășurat în mai multe centre, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța olaparib comparativ cu placebo ca tratament adjuvant la pacienții cu mutații germinale BRCA1/2 și cancer de sân timpuriu cu risc crescut, HER2 negativ, care au finalizat tratamentul local definitiv și chimioterapia neoadjuvantă sau adjuvantă.

Un beneficiu clinic relevant al olaparib a fost demonstrat atât la pacienții cu TNBC tratați în monoterapie, cât și la pacienții cu HR+/HER2- în combinație cu terapia endocrină, ca tratament adjuvant pentru pacienții adulți cu mutații germinale BRCA1/2 și cancer de sân timpuriu cu risc crescut, care au fost anterior tratați cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă.

Studiul OlympiA a atins obiectivul primar, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără boală invazivă (IDFS) la pacienții tratați cu olaparib comparativ cu cei tratați cu placebo, reducând riscul de recurență a bolii la orice moment cu 42% la pacienții cu mutație germinală BRCA (gBRCAm) și cancer de sân în stadiu incipient, cu risc crescut, după chimioterapia standard neoadjuvantă/adjuvantă și chirurgie (RH 0,58; IC 99,5%: 0,41-0,82; p=0,0000073). Diferența în proporția pacienților fără boală invazivă la 3 ani a fost de 8,8% (IC 95%, 4,5%-13,0%) în favoarea olaparib. Acest beneficiu este considerat clinic semnificativ.

Deoarece pacienții cu mutație somatică au fost excluși din studiul OlympiA din cauza indisponibilității unui test de diagnostic adecvat bazat pe analiza țesutului la acel moment, nu există date clinice disponibile privind răspunsul tumorilor mamare cu mutație sBRCA la olaparib în stadiile incipiente ale bolii. Beneficiul rămâne incert la pacienții cu mutații sBRCA1/2 tratați în acest context. În absența unor date care să susțină extrapolarea la pacienții cu mutație somatică, indicația a fost restricționată doar la pacienții cu mutații germinale BRCA.

### **Eficacitate și siguranță clinică**

*Tratament adjuvant în neoplasmul mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, cu mutație germinală BRCA OlympiA (D081CC00006)*

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu olaparib în context adjuvant la pacienții cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale BRCA1/2, care au terminat tratament local curativ și chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă, au fost evaluate într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo (OlympiA). A fost necesară finalizarea a cel puțin 6 cicluri de chimioterapie cu antraciline, taxani sau ambele, în context neoadjuvant sau adjuvant. A fost permis tratamentul anterior cu medicamente pe bază de platină pentru altă malignitate (de exemplu, neoplasm ovarian) sau



ca tratament adjuvant sau neoadjuvant pentru neoplasmul mamar. Pacienții cu neoplasm mamar cu risc crescut, în stadiu incipient au fost definiți astfel:

- pacienți cu chimioterapie neoadjuvantă anterior: pacienți cu neoplasm mamar triplu negativ sau neoplasm mamar cu receptori hormonali prezenți, cu dovezi de boală reziduală invazivă la nivel mamar și/sau în ganglionii limfatici excizați (lipsa răspunsului patologic complet) la momentul intervenției chirurgicale. În plus, pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali prezenți trebuiau să fi avut un scor CPS&EG  $\geq 3$  în funcție de stadiul clinic pre-tratament și patologic post-tratament (CPS), statusul receptorilor estrogenici (RE) și gradul histologic, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Stadiul neoplasmului mamar incipient, statusul receptorilor și scorul grading necesar pentru înrolarea în studiu\***

Stadiu/caracteristică	Puncte	
<b>Stadiul clinic (pre-tratament)</b>	I/IIA	0
	IIB/IIIC	1
	IIIB/IIIC	2
<b>Stadiul patologic (post-tratament)</b>	0/I	0
	IIA/IIB/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
<b>Statusul receptorilor</b>	RE pozitivi	0
	RE negativi	1
<b>Grad nuclear</b>	Grad nuclear 1-2	0
	Grad nuclear 3	1

\*- A fost necesar un scor total  $\geq 3$  pentru pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali pozitivi.

- pacienți cu chimioterapie adjuvantă anterior: pacienții cu neoplasm mamar triplu negativ trebuiau să fi prezentat boală ganglionară pozitivă sau negativă cu o tumoră primară  $\geq 2$  cm; pacienții cu RH prezenți, HER2 negativ trebuiau să fi avut  $\geq 4$  ganglioni limfatici cu confirmarea patologică a prezenței celulelor maligne.

Pacienții au fost randomizați (1:1) la olaparib 300 mg (2 comprimate x 150 mg) de două ori pe zi (n=921) sau placebo (n=915). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul receptorilor hormonali (RH prezenți/HER2 negativ versus triplu negativ), chimioterapie neoadjuvantă versus adjuvantă anterior și în funcție de utilizarea anterioară a medicamentelor pe bază de platină pentru neoplasmul mamar actual (da versus nu). Tratamentul a fost administrat pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții cu tumori cu RH prezenți au primit și tratament endocrin.

Obiectivul primar a fost evaluarea supraviețuirii fără boală invazivă (SFBI), definită ca timpul de la randomizare la data primei recidive, iar recidiva a fost definită ca invazie loco-regională, metastază la distanță, neoplasm mamar contro-lateral invaziv, neoplasm nou apărut sau deces de orice cauză. Obiectivele secundare au inclus SG, supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD, definită ca timpul de la randomizare la dovada primei metastaze la distanță a neoplasmului mamar), apariția unui neoplasm mamar controlateral (invaziv sau non-invaziv), carcinom ovarian primar nou apărut, neoplasm primar de trompă uterină nou apărut sau carinom peritoneal primar nou apărut, precum și rezultatele raportate de pacienți (PRO) evaluate cu ajutorul chestionarelor FACIT-Fatigue și EORTC QLQ-C30.

Stabilirea eligibilității pentru includerea în studiu a utilizat un test pentru gBRCA local sau centralizat la Myriad. Pacienții înrolați pe baza testului local pentru gBRCA au furnizat o probă pentru confirmare retrospectivă. Din cei 1836 de pacienți înrolați în studiul OlympiA, 1623 au fost confirmați cu gBRCA prin test centralizat, prospectiv sau retrospectiv.

Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost 42 de ani. Șaizeci și șapte la sută (67%) dintre pacienți au fost caucazieni, 29% asiatici și 2,6% afro-americieni. Doi pacienți (0,2%) din grupul cu olaparib și patru pacienți (0,4%) din grupul cu placebo au fost de sex masculin. Șaizeci și unu la sută (61%) dintre pacienți au fost femei în pre-menopauză. Optzeci și nouă la sută (89%) dintre pacienți au avut status de performanță (SP) ECOG 0 și 11% au avut SP ECOG 1. Optzeci și doi la sută (82%) dintre pacienți au avut neoplasm mamar triplu negativ și 18% au avut RH prezenți. Cincizeci la sută (50%) dintre pacienți au avut chimioterapie neoadjuvantă și 50% au avut chimioterapie adjuvantă anterior. Nouăzeci și patru la sută (94%) dintre pacienți au primit antraciclina sau taxan. Douăzeci și șase la sută (26%) dintre pacienți au primit tratament anterior cu medicamente pe bază de platină pentru neoplasmul mamar. În grupurile cu olaparib și placebo, 87% și, respectiv, 92% dintre pacienți au avut tumori cu RH prezenți și au primit tratament endocrin concomitent. În total, la 89,5% dintre pacienții cu tumori cu RH prezenți li s-a administrat un tratament endocrin, care a inclus letrozol (23,7%), tamoxifen (40,9%), anastrozol (17,2%) sau exemestan (14,8%).

Studiul a atins obiectivul primar, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SFBI în grupul cu olaparib comparativ cu placebo. Două sute optzeci și patru (284) de pacienți au avut evenimente de SFBI, ceea ce reprezintă 12% dintre pacienții din grupul cu olaparib (8% metastaze la distanță, 1,4% invazie locală/regională, 0,9% neoplasm mamar controlateral, 1,2% a doua neoplazie primară non-mamară, deces 0,2%) și 20% dintre pacienții din grupul cu placebo (13% metastaze la distanță, 2,7% invazie locală/regională, 1,3% neoplasm mamar controlateral, 2,3% a doua neoplazie primară non-mamară, deces 0%). De asemenea, a fost observată îmbunătățirea semnificativă statistic a SFMD în grupul cu olaparib comparativ cu placebo. La următoarea analiză planificată pentru evaluarea SG a fost observată îmbunătățirea semnificativă statistic a SG în grupul cu olaparib comparativ cu placebo. Rezultatele de eficacitate în setul complet de analiză sunt prezentate în Tabelul 2 și Figurile 5 și 6.

**Tabelul 2: Rezultatele de eficacitate pentru tratamentul adjuvant la pacienți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu mutație germinală BRCA din studiul OlympiA**

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

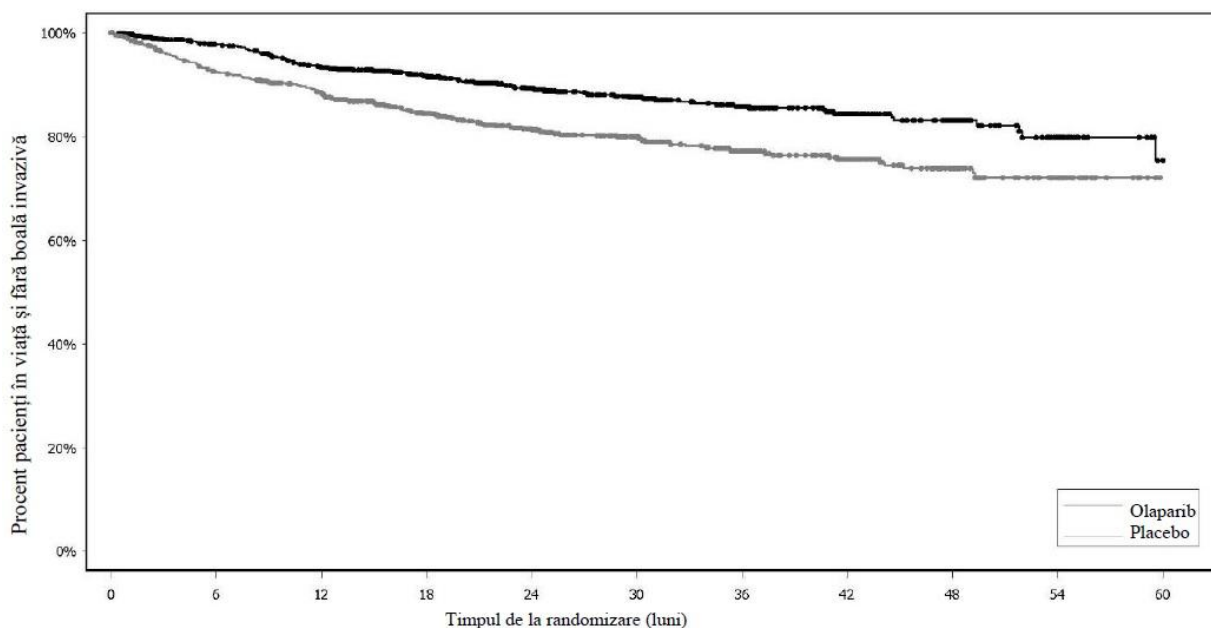
a - Pe baza unui model Cox stratificat al riscului proporțional, o valoare <1 indică un risc mai mic cu olaparib comparativ cu placebo.

b - Valoare p obținută cu un test log-rank stratificat.

c - Procentele sunt calculate cu ajutorul estimărilor KM.

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

**Figura 5: Grafic Kaplan-Meier privind SFBI cu tratament adjuvant la pacienți cu neoplasm mamar cu mutație germinală BRCA cu risc crescut, în stadiu incipient, din studiul OlympiA**

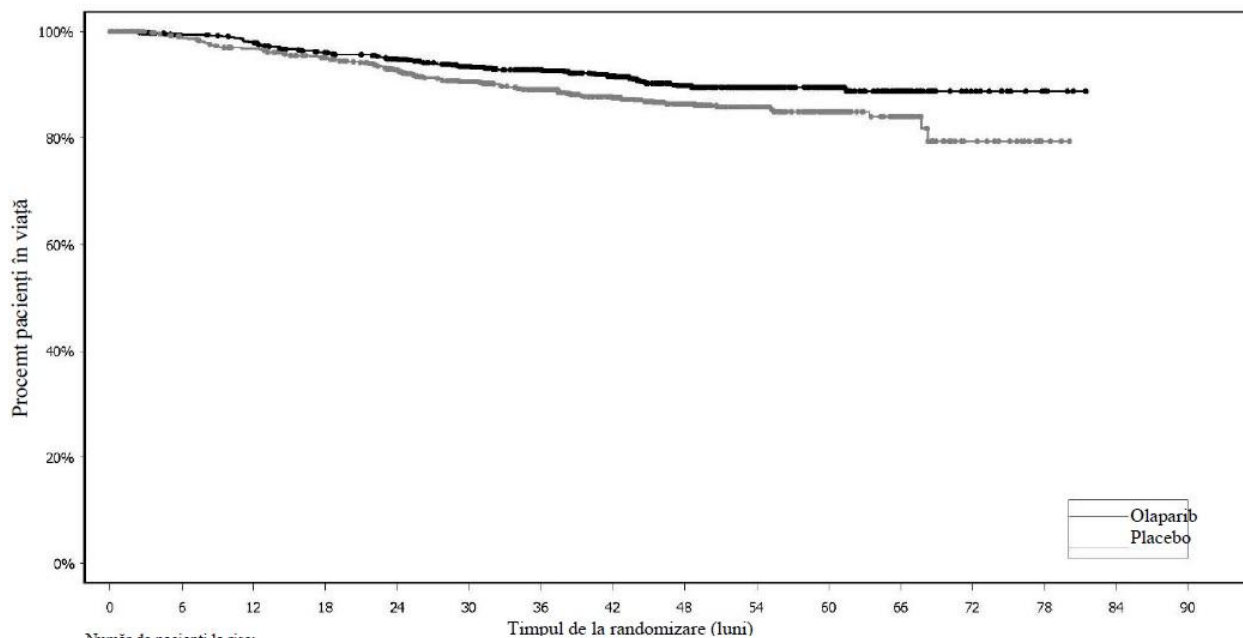


Număr de pacienți la risc:

Olaparib 300 mg de două ori pe zi

921	820	737	607	477	361	276	183	108	55	15
Placebo	807	732	585	452	353	256	173	101	49	12

**Figura 6: Grafic Kaplan-Meier privind SG cu tratament adjuvant la pacienți cu neoplasm mamar cu mutație germinală BRCA cu risc crescut, în stadiu incipient, din studiul OlympiA**



Număr de pacienți la risc:

Olaparib 300 mg de două ori pe zi

921	862	844	809	773	672	560	437	335	228	151	70	16	6	0	0	
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218	141	74	17	4	0	0

### **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 dispepsie.

Reacțiile adverse de grad  $\geq 3$  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**

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



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

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  $\geq 3$  CTCAE raportată în studiile clinice. Timpul mediu de apariție a anemiei a fost de aproximativ 4 săptămâni (aproximativ 7 săptămâni pentru evenimente cu grad  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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 paciente 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  $\geq 2$  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. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului 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 Lynparza 150 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Lynparza este indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant*”, este **rambursat în total în 13 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Cehia, Croația, Franța, Finlanda, Germania, Letonia, Luxemburg, Polonia, Portugalia, Slovenia și Spania.

## 3. CONCLUZII

- Cancerul de sân este o afecțiune în care celulele anormale ale sânului se dezvoltă necontrolat și formează tumori. Dacă nu este tratat, aceste tumori se pot răspândi în tot corpul și pot deveni fatale.
- Celulele canceroase mamare își au originea în canalele galactofore și/sau în lobulii care produc lapte din sân. Forma cea mai timpurie a cancerului (in situ) nu pune viața în pericol și poate fi detectată în stadii incipiente. Celulele canceroase pot invada țesutul mamar din apropiere (invazie), ceea ce duce la formarea tumorilor care provoacă noduli sau îngroșări ale țesutului.
- Cel mai frecvent simptom al cancerului de sân este apariția unui nodul sau a unei mase noi (deși majoritatea nodulilor mamari nu sunt canceroși). O masă nedureroasă, dură, cu margini neregulate este cel mai probabil cancer, însă cancerule de sân pot fi și moi, rotunde, sensibile sau chiar dureroase.
- În 2022, cea mai mare incidență a cancerului de sân la femei din Europa a fost estimată în Luxemburg, cu aproximativ 190 de cazuri la 100.000 de locuitori. Belgia și Cipru au urmat îndeaproape. Media incidenței



cancerului de sân în cele 27 de state membre ale UE a fost de 147,6 cazuri la 100.000 de locuitori, România ocupând poziția 22 cu aproximativ 120 de cazuri la 100.000 de locuitori.

- Conform ghidurilor clinice ESMO și NCCN 2024, femeilor pre- și postmenopauzale cu cancer de sân incipient (eBC) RH-pozitiv li se recomandă terapie endocrină adjuvantă (ET), constând în tamoxifen sau un inhibitor de aromatază (AI) + un analog LHRH pentru bărbați și femeile premenopauzale și fie un AI, fie tamoxifen, administrate singure sau ca tratament secvențial, pentru femeile postmenopauzale.
- Pentru TNBC, chimioterapia neoadjuvantă/adjuvantă a fost principala opțiune de tratament sistemic. Tratamentul chimioterapic al pacienților cu cancer de sân în stadiu incipient, ER și/sau PgR pozitiv, HER2 negativ, depinde de riscul individual de recurență și de răspunsul presupus la terapia endocrină.
- Olaparib, este un inhibitor oral puternic de poliadenozină 5'difosforiboză polimerază (PARP) umană, care exploatează deficiențele din căile de reparare a ADN-ului pentru a ținti în mod preferențial celulele canceroase care poartă astfel de deficiențe. Deficiența în mecanismul de reparare prin recombinare omoloagă (HRR) în celulele tumorale determină o dependență de căi de reparare eronate, ceea ce duce la acumularea de leziuni ale ADN-ului și la moartea celulară a celulelor tumorale.
- LYNPARZA (Olaparibum) este aprobat în UE pentru tratamentul cancerului ovarian, cancerului de sân, adenocarcinomului pancreatic și cancerului de prostată.
- Eficacitatea și siguranța LYNPARZA (Olaparibum) au fost evaluate într-un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo și desfășurat în mai multe centre, pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu mutații germinale BRCA1/2 și cancer de sân timpuriu cu risc crescut, HER2 negativ, care au finalizat tratamentul local definitiv și chimioterapia neoadjuvantă sau adjuvantă.

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 Lynparza 150 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*Lynparza este indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant*”, întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.**

#### 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **OLAPARIBUM** și cu DCI **Lynparza 100 mg comprimate filmate și Lynparza 150 mg comprimate filmate**, cu includerea unui **segment populațional nou** reprezentat de populația de **pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant**, corespunzător indicației terapeutice „Lynparza este indicat în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienți adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant”, **ulterior elaborării și aprobării protocolului terapeutic corespunzător indicației terapeutice** „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”, pentru care s-a emis **decizia Președintelui ANMDMR nr. 1469/11.12.2024 de includere necondiționată în Listă.**

#### Referințe bibliografice:

1. RCP Lynparza (*Lynparza, INN-olaparib*)
2. EPAR Lynparza (*Lynparza, INN-olaparib*)
3. Ghiduri ESMO (<https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>)
4. Ghiduri ESMO (*Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*)
5. Ghiduri NCCN ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf))
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
7. <https://www.cancer.gov/types/breast>
8. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
10. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6940474/>
11. <https://www.statista.com/statistics/456804/breast-cancer-incidence-in-women-in-europe/>

Raport finalizat in data de: 11.03.2025

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