



Olaparib

Underhållsbehandling vid platinakänsligt återfall av BRCA-muterad ovarialcancer

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2014-03-27

Datum för leverans: 2014-05-07

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet. Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatör (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Olaparib/ACD2281 tillverkas av AstraZeneca. Det är en oral poly-ADP-ribospolymeras (PARP)-hämmare. PARP är associerat till en rad olika tumörer, framför allt bröst- och ovarialcancer. PARP-hämmare skadar inte DNA i sig, men förhindrar att cellen reparerar enkelsträngsbrott genom basutskärningsreparation ("*base excision repair*"). Olaparib prövas för behandling av ett antal olika cancerformer, bland annat ovarial-, prostata-, ventrikel-, pancreas-, colorectal- och bröstcancer. Ansökan är nu inskickad för att registrera läkemedlet på indikationen *Monoterapi för underhållsbehandling av platinakänsligt återfall av BRCA-muterad ovarialcancer (inklusive äggledarcancer och primär peritonealcancer) som svarar på platinabaserad cellgiftsbehandling*.

BRCA1- och BRCA2-muterade celler har defekt homolog rekombination, en av de viktigaste vägarna att reparera dubbelsträngsbrott, och får därför förlita sig på basutskärningsreparation via PARP. Tanken med att ge PARP-hämmare är att DNA-enkelsträngsbrott konverteras till DNA-dubbelsträngsbrott, som medför att tumörcellen dör. PARP-inhibitorer har i prekliniska och kliniska studier förbättrat effekten av kemoterapi.

Föreslagen dos är 400 mg per os två gånger dagligen så länge patienten är progressionsfri [1, 2].

Det finns inga andra godkända PARP-hämmare för patienter med platinakänslig serös ovarialcancer med återfall.

Förväntat godkännande

AstraZeneca skickade in ansökan om godkännande till EMA i september 2013, och eventuellt godkännande kan komma cirka ett år senare.

Kliniskt behov och patientpopulation

Incidensen av ovarialcancer i Sverige är cirka 24/100 000 kvinnor i åldern 30 – 89 år. Den minskar med cirka 2,7 procent årligen och antalet nya fall uppgår för närvarande till cirka 700 per år. Ungefär 10 – 15 procent av all ovarialcancer är ärftlig. Inom denna grupp uppskattar man att 45 – 85 fall av ovarialcancer kan kopplas till mutationer i BRCA-1 och BRCA-2 generna [3]. Endast dessa patienter kan bli aktuella för behandling med olaparib.

Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi eller gynekologi.

Rekommenderad behandling idag

Alla patienter får idag en individuell vårdplan. Behandlingen görs i tre steg [3]:

1. Primärkirurgi

En komplett kirurgisk stadieprocedur inkluderande pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning bör utföras vid presumtivt stadium I med följande undantag;

- a. Presumtivt stadium IA eller IB med hög differentieringsgrad (grad 1)
- b. Mucinös ovarialcancer stadium I (stadium IA–IC)

2. Adjuvant kemoterapi

Kemoterapi epitelial ovariecancer (EOC) stadium I:

Kirurgiskt stadium	Histologisk celltyp	Differentieringsgrad	Post op behandling
IA (ej körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Hög	-
IB (ej körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Hög	-
IA (körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Medelhög	-
IB (körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Medelhög	-
IA (ej körtelutrymd)	Mucinös	graderas ej	-
IB (ej körtelutrymd)	Mucinös	graderas ej	-
IA (ej körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Medelhög	KarPak x 4
IB (ej körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Medelhög	KarPak x 4
IA (ej körtelutrymd)	Serös, endometrioid	Medelhög	KarPak x 4
I (körtelutrymd)	Oavsett	Låg el. klarcellig cancer	Karboplatin x 6
IC (körtelutrymd)	Oavsett	Oavsett	Karboplatin x 6
I (ej körtelutrymd)	Oavsett	Låg	KarPak x 6
IC (ej körtelutrymd)	Oavsett	Oavsett	KarPak x 6

Kar = karboplatin, pak = paklitaxel

Kemoterapi EOC stadium II-IV:

I första hand karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²) givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler vid komplett respons, alternativt åtta cykler vid partiell respons;

Alternativa förstahandsbehandlingar:

- Veckovis paklitaxel i kombination med karboplatin givet var tredje vecka bör övervägas vid gott allmäntillstånd (Japanska Novel trial, RCT fas III).
- Intravenös docetaxel i kombination med karboplatin är en alternativ behandling för patienter med hög risk för neuropati (Skotsk RCT fas III studie).
- Intravenös pegylerat liposomalt doxorubicin i kombination med karboplatin är en alternativ behandling för patienter som inte kan erhålla taxan (MITO-2, RCT fas III).

3. Tumörutvärdering

Klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning, bedömning av performance status enligt ECOG, CA 125, bild- och funktionsdiagnostik samt biverkningsrapportering utförs före start av behandling, efter tre cykler och vid avslutande av planerad behandling.

Kostnad

Kostnaden för olaparib är inte känd. Som jämförelse kan tas de kinashämmare som finns på marknaden som vanligtvis har en årskostnad på 300 – 600 Tkr. Zelboraf (vemurafenib) avviker med årskostnad på 1 Mkr.

Läkemedlet förväntas hanteras som receptläkemedel.

Klinisk effekt

De data som ligger till grund för den kliniska effekten av olaparib, är en fas II-studie av 265 patienter som randomiserades till att få antingen olaparib eller placebo som underhållsterapi av serös platinakänslig ovarialcancer [4]. Alla patienterna hade tidigare fått minst två behandlingsregimer innehållande platina och hade lyckats bibehålla partiell eller komplett respons [4]. Resultaten visade:

- Progressionsfri överlevnad var 8,4 månader i olaparibgruppen, mot 4,8 månader i placebogruppen ($p < 0,001$)
- Ingen skillnad i totalöverlevnad mellan grupperna (29,7 månader för olaparib och 29,9 för placebo) förelåg.
- Ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende sjukdomsrelaterade symptom eller FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-Ovarian questionnaire poäng förelåg.

Efter denna studie avbröts vidareutvecklingen av olaparib för ovarialcancer [5]. Post hoc gjordes en subgruppsanalys på 136 BRCA-muterade patienter från studien, där man såg bättre progressionsfri överlevnad bland de som behandlades med olaparib jämfört med övriga (11,2 månader jämfört med 4,3 månader)[6]. Man såg även en reduktion av risk för död eller sjukdomsprogression på 82 procent för olaparib (HR 0,18 [95% konfidensintervall 0,11-0,31], $p < 0.00001$) [6].

I september 2013 uppgav AstraZeneca att rekrytering av patienter hade påbörjats i en ny fas III-studie av olaparib för behandling av BRCA-muterad ovarialcancer (SOLO studien – Study of OLaparib in Ovarian cancer) [7].

Kliniska observanda

I studien av Ledermann et al [4] hade nästan alla patienter biverkningar. Illamående, trötthet, kräkningar och anemi var minst tio procent vanligare i olaparibgruppen jämfört med placebogruppen. Tre (2,2 procent) olaparib-behandlade patienter fick biverkningar som ledde till att man avbröt behandlingen: palpitationer och myalgi, erytematöst utslag, samt illamående och obstruktion av tunntarmen. En (0,8 procent) placebo-behandlad patient avbröt behandlingen på grund av buksmärta [4].

Inga farmakokinetiska interaktioner eller kända kontraindikationer finns beskrivna för olaparib. Information avseende metabolismen är inte tillgängliga.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Det förmodas inte behövas några nämnvärda ändringar i nuvarande vårdrutiner. Det finns ingen jämförbar terapi i nuläget, olaparib är föreslaget att användas för behandling av platinakänslig serös ovarialcancer med återfall där man redan har behandlat med minst två regimer av platinainnehållande terapi. Läkemedlet kan komma att utgöra ytterligare en linjes behandling för en subpopulation patienter.

Existerande behandlingsriktlinjer kan komma behöva revideras vid ett godkännande.

Läkemedlet tas per-oralt och får därför antas vara avsett för receptförskrivning.

Andra avslutade och pågående studier

Vid sökning i www.clinicaltrials.gov framkommer 53 studier på olaparib vid olika indikationer, varav tio är avslutade ("completed"), 18 fortfarande rekryterar patienter, fyra inte har börjat rekrytera patienter, två är avbrutna ("withdrawn") och de övriga är aktiva men nya patienter rekryteras ej ("active not recruiting"). Bland dessa ingår studier på den svårbehandlade BRCA-positiva bröstcancer.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Det förefaller som om olaparib antingen är den enda PARP-hämmaren eller den PARP-hämmare som har kommit längst med studier på patienter med BRCA-positiv ovarialcancer.

Uppföljningsmöjligheter

Cancerregistret.

INCA.

Tumörutvärderingen som görs som del i behandlingen enligt nationella vårdprogrammet.

Sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Läkemedlet är inte godkänt på någon annan marknad.

Troliga försäljningsargument

Antoine Yver, vice vd och chef för cancerområdet i AstraZeneca:s globala läkemedelsutvecklingsenhet, har sagt: "... We feel olaparib has real potential to significantly improve treatment decisions for this group of patients who currently have limited options, and to become the next important product in our growing oncology portfolio" [8].

Författare

Jaran Eriksen

Med dr. ST-läkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga redovisade

Referenser

1. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al: Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med 361:123-134, 2009
2. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al: Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer: A proof-of-concept trial. Lancet 376:245-251, 2010
3. Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2012:
http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_Ovarialcancer_13jun12_final.pdf
4. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 366: 1382-1392, 2012
5. AstraZeneca 20 december 2011, pressmeddelande:
<http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20111220-az-updates-olaparib-TC5214-development>
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). Presentation at the 2013 Annual ASCO (American Society of Clinical Oncology) meeting (May 31-June 4, 2013, Chicago, USA)
7. AstraZeneca 27 september 2013, pressmeddelande:
<http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20130927-maa-for-olaparib-accepted-by-european-medicines-agency>
8. AstraZeneca 4 september 2013, pressmeddelande:
<http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/astrazeneca-enrollment-patient-phaseIII-olaparib>