

Olaparib (Lynparza) **vid BRCA-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer**

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-05-24

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (Västra Götalandsregionen, Region Stockholm, Region Östergötland, och Region Skåne) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatorm (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Olaparib är en hämmare av poly(ADP-ribos)polymerasenzym (PARP1-3) hos människa. Enzymen är inblandade i markering av brott i DNA-strängar där reparationsenzym ska återställa DNA. För detta måste PARP släppa DNA-strängen; efter att olaparib har bundit till PARP kan enzymet inte släppa DNA-strängen längre, vilket förhindrar reparationsenzymernas verkan [1]. I friska celler finns det flera olika mekanismer för att reparera skador på DNA, och i en rad av dessa mekanismer medverkar två enzym som heter Breast Cancer1 och 2 (BRCA1/2). Celler där dessa två reparationsenzym är skadade samlar på sig skadat DNA och är för sin överlevnad mera beroende av PARP än friska celler. En hämning av PARP ska därför specifikt döda cancerceller genom att slå ut denna mekanism [2].

Substansen kan ges oralt och finns redan på den svenska marknaden för andra indikationer.

Förväntat godkännande

AstraZeneca och Merck & Co har den 3/3 2018 lämnat in en ansökan om marknadsföringstillstånd för olaparib hos patienter med BRCA-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer till EMA [3]. Godkännande från Europeiska kommissionen väntas tidigt 2019.

Kliniskt behov och patientpopulation

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen för kvinnor [4]; och den näst vanligaste cancerformen i Sverige efter prostatacancer. 2016 insjuknade 8923 kvinnor och 63 män i bröstcancer [5,6]. Livstidsprevalensen för bröstcancer för kvinnor ligger på drygt 10 procent [7], incidensen för 2015 på 161,9 nyinsjuknanden per år och 100 000 invånare med en stigande tendens [8]. Den högsta incidensen finns sedan 2000 för kvinnor i åldersgruppen mellan 60 och 69 år [7].

Framförallt patienter med en skadad BRCA-avhängig DNA-reparationsmekanism anses vara speciellt lämpade för denna behandling, då man med en PARP-hämmare slår ut ännu en DNA-reparationsmekanism och därmed ökar sannolikheten för celldöd hos cancercellerna. Cirka 5 procent i oselektad population med patienter med bröstcancer har en sådan BRCA- mutation [9] med variation mellan olika etniciteter [10]. Bröstcancer som uttrycker den så kallade HER2-receptorn (HER2-positiv) har specifika behandlingar. Man kan behandla den typen av cancer med antikroppar som riktar sig mot just HER2 med effekten att tillväxten av cancer hämmas, varför behandlingen med PARP-hämmare är speciellt intressant för patienter med HER2-negativ

bröstcancer där denna behandling inte finns. Cancer med kombinationen av BRCA-mutationen (som gör cancercellerna teoretiskt mera känslig för PARP-hämmarnas mekanism) och HER2-negativitet (där andra, effektiva behandlingar saknas) utgör alltså en cancerform som förefaller speciellt lämpad för behandling med PARP- hämmare.

Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingen av bröstcancer är i dag multimodal, där både kirurgi, strålbehandling och läkemedelsbehandling ingår. Läkemedelsbehandlingen kan ges som recidivförebyggande behandling efter ("adjuvant") och före kirurgin ("neoadjuvant") samt behandling för spridd (metastaserad) sjukdom. Vilka läkemedel som används beror bland annat på typen av bröstcancer, tidpunkten när canceren uppträder i livet, när läkemedelsbehandlingen inleds i förhållande till kirurgin och om canceren har metastaserat. Läkemedelsbehandlingen kan bland annat innebära cytostatikabehandling. Vid bröstcancer med östrogenreceptorer kan man minska tumörens tillväxt genom att ge tamoxifen, som inhiberar effekten på östrogenreceptorn, eller hos postmenopausala kvinnor genom att supprimera ovarier eller hämma bildandet av östrogen med så kallade aromatashämmare [7].

Postoperativt kan strålbehandling i olika former genomföras för att minska återfallsrisken.

Klinisk effekt

Följande studie ligger i första hand till grund för denna bedömningsrapport och data från den användes vid ansökan till både FDA och EMA [3,11]; om data ur andra studier används omnämns detta:

- OlympiAD (NCT02000622), en randomiserad open-label-studie med 302 patienter med metastaserad bröstcancer utan expression av human epidermal growth factor typ 2 receptor (HER-2) och som har en nedärvd BRCA1/2-mutation. Patienterna fick inte ha fått mer än två tidigare behandlingar med kemoterapi, måste ha fått behandling med antracyclin och en taxan, såvida inte kontraindicerad; patienter med hormonpositiv bröstcancer behövde ha fått minst en endokrin terapi, såvida inte kontraindicerade. Dessa patienter randomiserades 2:1 till behandling med antingen olaparib 300 mg två gånger om dagen oralt eller en av följande:
 - Kapecitabin, 2500 mg/m² oralt under två veckors tid dagligen, upprepas var tredje vecka
 - Vinorelbin 30 mg/m² intravenöst vid dag 1 och 8, upprepas var tredje vecka
 - Eribulin 1,4 mg/m² intravenöst vid dag 1 och 8, upprepas var tredje vecka enligt behandlande läkarens bedömning i jämförelsegruppen.

Primärt utfall var progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS), det vill säga tid från randomisering till antingen progression av sjukdomen eller död.

Total överlevnad (overall survival, OS, tid från randomisering till död av någon orsak), objective response rate (enligt RECIST-kriterier) och tid till en andra progression i sjukdomen eller död fanns med som sekundära utfallsmått.

302 patienter ingick i studien, 205 fick olaparib, 97 fick jämförelsebehandlingen enligt ovan. Jämförelsebehandlingen särredovisas inte trots skillnader i både toxicitet, effekt och pris mellan alternativen. Studien genomfördes mellan 27/3 2014 och 30/10 2015 i 125 centra i Amerika, Europa och Asien.

104 patienter (50,7 procent) fullföljde studien i olaparibgruppen, 44 (45,4 procent) i jämförelsegruppen. Patienter i olaparib- resp jämförelsegruppen var i genomsnitt 44 resp 45 år gamla, 97,6 procent i olaparibgruppen var kvinnliga, 97,9 procent i jämförelsegruppen. Behandling med karboplatin ingick inte i jämförelsegruppen, vilket har kritiserats [12].

Primärt utfallsmått

Det primära utfallsmåttet PFS var i olaparibgruppen 7 månader jämfört med 4,2 månader i jämförelsegruppen.

Sekundära utfallsmått

Overall survival: I olaparibgruppen förekom 94 dödsfall (45,9 procent) till slutet av studien, i jämförelsegruppen 46 (47,4 procent). Mediantid till död var 19,3 månader i olaparibgruppen och 19,6 månader i jämförelsegruppen (HR 0,9; 95 procent CI, 0,63 - 1,29, P = 0,57). Dessa data publicerades 2017 efter en primär analys och 2018 efter den finala analysen; vid inget tillfälle fanns det någon signifikant skillnad mellan grupperna [9,13]. I appendix till studien anges att 58,1 procent av patienter med tidigare kemoterapi och 64 procent utan svarade på behandlingen (objective response rate) i olaparibgruppen jämfört med 34,7 och 11,8 procent i jämförelsegruppen. Genomsnittlig tid (median) till en andra progression i sjukdomen eller död var 13,2 månader i olaparibgruppen och 9,3 månader i jämförelsegruppen (HR 0,57; 95 procent CI 0,40 - 0,83; P = 0,003). Efter första progressionen av tumören fick patienterna terapier enligt Tabell 1.

Tabell 1. Terapier efter progression

n (procent)	Olaparib (N = 205)	Standardbehandling (N = 97)
Fortsatt behandling enligt protokoll	36 (17,6)	3 (3,1)
Ingen fortsatt behandling	36 (17,6)	18 (18,6)
PARP-inhibitorer	1 (0,5)	8 (8,2)
Platinumbaserad kemoterapi	60 (29,3)	41 (42,3)
Annan cytotoxisk kemoterapi	110 (53,7)	62 (63,9)
Endokrin terapi	27 (13,2)	19 (19,6)
Biologiska läkemedel	22 (10,7)	16 (16,5)
Annan behandling	8 (3,9)	2 (2,1)

Gråmarkering betyder att händelsen var vanligare.

Kliniska observanda

Adverse events graderades enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 [14]. 97,1 procent av patienter i olaparibgruppen (och 96,7 procent i jämförelsegruppen) upplevde minst en adverse event; 36,6 procent i olaparibgruppen och 50,5 procent i jämförelsegruppen drabbades av minst en allvarlig (grad 3-4) adverse event. Se Tabell 2.

Tabell 2. Adverse events

Typ av händelse	Olaparibgrupp		Jämförelsegrupp	
	alla (procent)	> grad 3 (procent)	alla (procent)	> grad 3 (procent)
<u>Blodbild</u>				
Anemi	82 (40)	33 (16,1)	24 (26,4)	4 (4,4)

Neutropeni	56 (27,3)	19 (9,3)	45 (49,5)	24 (26,4)
Låg antal vita	33 (16,1)	7 (3,4)	19 (20,9)	9 (9,9)
<u>Gastrointestinal</u>				
Illamående	119 (58)	0	32 (35,2)	1 (1,1)
Kräkningar	61 (29,8)	0	14 (15,4)	1 (1,1)
Diarré	42 (20,5)	1 (0,5)	20 (22)	0
Försämrad aptit	33 (16,1)	0	11 (12,1)	0
<u>Övrigt</u>				
Trötthet	59 (28,8)	6 (2,9)	21 (23,1)	1 (1,1)
Huvudvärk	41 (20,0)	2 (1)	14 (15,4)	2 (2,2)
Feber	29 (14,1)	0	16 (17,6)	0
Hosta	35 (17,1)	0	6 (6,6)	0

Gråmarkering betyder att händelsen var vanligare

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

En sökning efter substansen i clinicaltrials ger flera träffar; följande studier utvaldes som relevant:

NCT02000622

Denna studie ligger till grund för den föreliggande rapporten.

NCT00707707

En fas-1-studie som undersöker säkerheten av kombinationen av olaparib med paclitaxel med sammanlagt 19 kvinnliga patienter med trippel-(östrogen-, progesteron- och HER2-receptor-) negativ bröstcancer. Nio av patienterna fick initialt olaparib i kombination med paclitaxel (kohort 1). Efter en period avbröts behandlingen med paklitaxel stoppas och behandlingen skulle fortsätta med bara olaparib i oförändrad dos. Neutropeni hos 7 av 9 patienter ledde till utsättning av paclitaxel. En ny kohort med 10 patienter startades med initialt samma regim, men där tillägg av granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) var tillåten [15]. På grund av den höga andelen av neutropeni föreslogs det andra doseringar och scheman.

NCT00516724

En trearmad studie med kombinationer olaparib (i kapsel- och tablettform) plus carboplatin (kohort1), olaparib plus paklitaxel (kohort2) och olaparib i kombination med båda substanser (kohort 3) för 87 (kapselform) och 102 (tablettform) vuxna patienter med en diagnostiserad solid tumör. Primärt utfall i studien var den maximala tolererade dosen av olaparib i kombination med paclitaxel/carboplatin. Man hittade ingen tolererbar dosering av olaparib i kombination med paclitaxel/carboplatin; i kombination med carboplatin krävdes det en intermittent dosering av olaparib för en tolererbar behandling [16]. Lägre doser av olaparib tolererades när substansen gavs i tablett- än i kapselform [17].

NCT01445418

En doseskaleringsstudie för olaparib i kombination med carboplatin med 45 kvinnliga patienter med BRCA1 och/eller BRCA2-muterad bröstcancer. Man fann att en intermittent dosering av olaparib på 400 mg 2 gånger dagligen i kombination med carboplatin var tolererbar [18].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Pfizer har den 18/6 ansökt både i USA (FDA) och i EU (EMA) om marknadsföringstillstånd för

talazoparib, en annan PARP-inhibitor [19,20] för samma indikation.

Rucaparib, en PARP-inhibitor som utvecklas av Clovis Oncology och Agouron har fått accelerated approval från FDA i december 2016 och godkändes av EMA maj 2018 för behandling av ovarialcancer med BRCA-mutation [21]. Studier med rucaparib för trippelnegativ BRCA-muterad bröstcancer [22] och för bröstcancer med så kallad "BRCAness profil", det vill säga där BRCA1-funktionen på reparation av DNA är bristfällig med eller utan en påvisbar mutation i genen, pågår [23].

Niraparibs effekt mot HER2-negativ bröstcancer med en BRCA-mutation i könsceller ("Germ-Line Mutation"), en PARP-inhibitor som utvecklas av Tesaro, undersöks i en fas-III- studie [24]. En fas-II-studie med niraparib undersöker effekt mot bröstcancer med "BRCAness profil" med progression-free-survival som primärt utfallsmått [25].

Kostnad

Doseringen i den aktuella studien var 600 mg dagligen och det användes 150 mg-tabletter [9]. 150 mg-tabletter kostar i dag 23 800 kr per 56 tabletter [26]; utifrån detta skulle en dagsbehandling kosta 1 700 kronor, en årsbehandling för en patient 620 500 kr.

Läkemedlet kommer sannolikt att hanteras som förskrivningsläkemedel i första hand.

Kostnadmässiga och andra konsekvenser för vården

Olaparib förväntas komplettera behandlingsutbudet för patienter med BRCA-muterad, HER2-negativ bröstcancer. Kostnader för behandlingen förväntas öka då behandlingen huvudsakligen ersätter äldre och behandlingar med låg kostnad.

Om behandlingen kan ersätta behandling med karboplatin och/eller eribulin, som ges som infusioner, kan dock även resurser frigöras. Dessutom är läkemedelskostnader för eribulin relativt höga.

Eftersom mekanismen bakom behandlingen med olaparib följer andra principer än nuvarande behandling så kommer det att finnas behov av både nya riktlinjer/vårdprogram och utbildning för vårdpersonalen.

Uppföljningsmöjligheter

Användningen av olaparib kan följas både via SoS register över uthämtade läkemedel samt via det nya registret för cancerläkemedel på INCA-plattformen [27]. I det registret ingår redan olaparib och behandlingar kan då följas upp direkt från start.

Andra marknader

FDA har den 12/1 2018 gett marknadsföringstillstånd för olaparib för BRCA-muterad HER2-negativ metastaserad bröstcancer [11].

Troliga framtida försäljningsargument

Möjliga argument för användning av olaparib är den progressionsfria överlevnaden, som enligt [9] ökar från 4,2 till 7 månader, den relativt hanterbara biverkningsprofilen och att substansen kan ges oralt och inte behöver ges som infusion.

Författare

Michael Andresen, ST-läkare klinisk farmakologi

Eva Tärning, specialistläkare klinisk farmakologi

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga.

Referenser

1. Lynparza - FASS Vårdpersonal [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20170407000072#indication>
2. Dziadkowiec KN, Gąsiorowska E, Nowak-Markwitz E, Jankowska A. PARP inhibitors: review of mechanisms of action and BRCA1/2 mutation targeting. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2016 Dec;15(4):215–9.
3. The European Medicines Agency accepts regulatory submission for Lynparza in BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer [Internet]. [cited 2018 Apr 4]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/the-european-medicines-agency-accepts-regulatory-submission-for-lynparza-in-brca-mutated-her2-negative-metastatic-breast-cancer-03042018.html>
4. Gällande vårdprogram bröstcancer [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/gallande-vardprogram/>
5. Cancer i siffror 2018 – Populärvetenskapliga fakta om cancer [Internet]. Socialstyrelsen; 2018 [cited 2018 Aug 23]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2018/2018-6-10>
6. Statistikdatabas för cancer [Internet]. [cited 2018 Aug 23]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>
7. Bröstcancer Nationellt vårdprogram Version: 2.0 [Internet]. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland; 2018 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/nationellt-vardprogram-brostcancer.pdf>
8. Statistik om nyupptäckta cancerfall 2015 [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-1-14>
9. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 10;377(6):523–33.
10. Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res.* 2006 Aug 15;66(16):8297–308.
11. Office of the Commissioner. Press Announcements - FDA approves first treatment for breast cancer with a certain inherited genetic mutation [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 4]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592347.htm>
12. Gyawali B. The OlympiAD trial: who won the gold? *Ecancermedicalscience.* 2017 Dec 6;11:ed75.
13. Robson ME, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, et al. Abstract CT038: OlympiAD final overall survival: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's

choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *Cancer Res.* 2018 Jul 1;78(13 Supplement):CT038-CT038.

14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
15. Dent RA, Lindeman GJ, Clemons M, Wildiers H, Chan A, McCarthy NJ, et al. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res BCR.* 2013;15(5):R88.
16. van der Noll R, Ang JE, Jager A, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, De Bono JS, et al. Phase I study of olaparib in combination with carboplatin and/or paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2013 May 20;31(15_suppl):2579–2579.
17. Ruud van der Noll, J. De Grève, Agnes Jager, Serena Marchetti, Marja Mergui-Roelvink, Maja J. De Jonge, et al. Safety results from a Phase I study with a new tablet formulation of olaparib (O) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (Pa). *Eur J Cancer.* 49:S174–5.
18. Lee J, Hays J, Noonan A, Annunziata C, Minasian L, Zujewski J, et al. Phase I/Ib study of the PARP inhibitor (PARPi) olaparib (O/AZD2281) in combination with carboplatin (C) in ovarian cancer (OvCa) patients with BRCA1/2 mutations (OvCaMUT+) and high grade serous OvCa (HGSOC) with low genetic risk (NCT00647062). *Gynecol Oncol.* 2013 Jul 1;130(1):e11.
19. Talazoparib – SPS - Specialist Pharmacy Service – The first stop for professional medicines advice [Internet]. [cited 2018 Jul 10]. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/talazoparib/>
20. New Medicines Newsletter June 2018 [Internet]. NHS UK Medicines Information; 2018 [cited 2018 Jul 10]. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/New-Medicines-Newsletter-June-2018.pdf>
21. PARP Inhibitor Gets FDA Nod for Ovarian Cancer [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 20]. Available from: <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/ovariancancer/62165>
22. PARP Inhibition for Triple Negative Breast Cancer (ER-/PR-/HER2-)With BRCA1/2 Mutations - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074970>
23. A Study to Assess the Efficacy of Rucaparib in Metastatic Breast Cancer Patients With a BRCAness Genomic Signature - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02505048>
24. A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician’s Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905592>

25. A Feasibility Study of Niraparib for Advanced, BRCA1-like, HER2-negative Breast Cancer Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02826512> Medicinpriser - Hitta bästa pris på din medicin! [Internet]. Medicinpriser.se. [cited 2018 Oct 23]. Available from: <https://www.medicinpriser.se/#/search/Lynparza#9892>
26. Register för cancerläkemedel [Internet]. [cited 2018 Oct 10]. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/kvalitetsregister/>