



# Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft

Virkestoffnavn: Olaparib

Handelsnavn: Lynparza

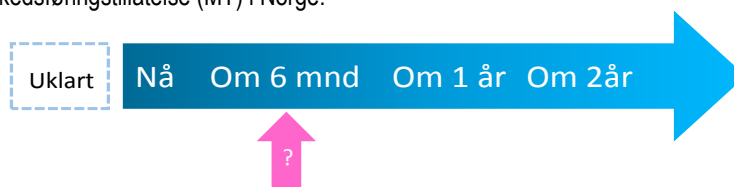
ATC-kode: L01X X46

MT søker/innehaver: AstraZeneca (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har innvilget MT i USA, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Olaparib virker ved å hemme humane poly (ADP-ribose) polymeraser (PARP). PARP-enzymet er vanligvis involvert i reparasjonsprosesser av skadet DNA i både normale celler og kreftceller under celledeling. I normale celler er det en alternativ mekanisme for å reparere DNA som involverer BRCA1- og BRCA2-proteiner. Denne alternative reparasjonsmekanismen virker ikke i kreftceller som har mutasjoner i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene. Ved å hemme PARP-enzymene vil olaparib sørge for at det skadede DNAet i kreftceller ikke vil kunne bli reparert, noe som medfører celledød for kreftcellene (3).

Olaparib er fra tidligere godkjent som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne med tilbakefall av platinasensitiv, BRCA-mutert, høygradig, serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder, eller primær peritoneal kreft som responderer på platinasensitiv kjemoterapi (2). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av olaparib i monoterapi til behandling av BRCA 1/2-mutert, HER2-negativ metastatisk brystkreft hos voksne pasienter som er tidligere behandlet med kjemoterapi (1). Olaparib er formulert kapsler og administreres peroralt.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner. I 2016 ble 3371 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge, hvorav de fleste var over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertlene uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Ved fjernspredning på diagnosetidspunkt (stadium IV) var femårs relativ overlevelse 28,5 % i perioden 2012-2016 (4). Pasientenes prognose påvirkes også av andre faktorer, inkluderte human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-status. HER2-positiv status oppfattes vanligvis som en negativ prognostisk faktor assosiert med mer aggressiv sykdom (5). Omtrent 85 % av norske brystkreftpasienter er HER2-negative (6). Det anslås at omtrent 2 % av brystkrefttilfellene skyldes en medfødt genfeil i *BRCA1*- eller *BRCA2*-genet, (5). Mutasjoner i reparasjonsgener kan også oppstå somatisk i kreftcellene.

## Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, oppdatert oktober 2017 (5). Målsettingen med systemisk behandling av metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen.

Det er kjent at BRCA-mutasjonspositiv brystkreft er spesielt sensitiv mot platinabasert cellegift. Førstelinjebehandling av HER2-negative pasienter med BRCA-mutasjonspositiv metastatisk brystkreft er derfor karboplatin. Senere behandlingslinjer har flere ulike kjemoterapibaserte behandlingsoalternativer (5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2014\\_039](#) og et forslag [ID2018\\_023](#))

Det er 15 forslag/metodevurderinger om legemidler for brystkreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert på [NyeMetoder.no](#).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst én relevant internasjonal systematisk oversikt (7), samt én som er under utarbeidelse (8).

#### Metodevarsler

Det foreligger ett norsk metodevarsel (se Nye metoder [ID2014\\_042](#)) om et annet virkestoff av typen PARP-hemmer, men foreløpig er det ikke gitt oppdrag om metodevurdering.

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (9), (10)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne HER2-negative med BRCA-mutert metastatisk brystkreft (N=302)	Olaparib 150mg administrert peroralt morgen og kveld	Undersøkende leges valg av kjemoterapi (capecitabin, vinorelbin eller eribulin)	Progresjonsfri overlevelse	<a href="#">NCT02000622</a> (Fase III-studie)	Desember 2018

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Nytt behandlingsprinsipp i behandling av brystkreft
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Kjent bivirkingsprofil, men ny populasjon
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	Kommentar fra FHI: PARP hemmere utgjør et nytt behandlingsprinsipp ved brystkreft. På sikt, dersom flere virkestoff av denne typen blir aktuelle ved brystkreft, kan en fullstendig metodevurdering bli aktuell

### Hovedkilder til informasjon

- (1) *Lynparza · Metastatic HER-2 negative breast cancer with BRCA1/2 mutations - monotherapy in patients who have previously received treatment with anthracycline and taxane and are suitable for single-agent chemotherapy* (oppdatert 03.04.2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 24.04.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/olaparib/>
- (2) *Preparatomtale – Lynparza* (oppdatert 20.07.2017). European Medicines Agency. Hentet 24.04.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/lynparza-astrazeneca-591930>
- (3) *Lynparza – olaparib*. European Medicines Agency- Hentet 24.04.2018. Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human\\_med\\_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- (4) *Cancer in Norway 2016*. Krefregisteret. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106-070218.pdf>
- (5) *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft* (Oppdatert oktober 2017). Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: [https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669\\_nasjonalt\\_handlingsprog\\_brystkreft.pdf](https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669_nasjonalt_handlingsprog_brystkreft.pdf)
- (6) *Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak*. Nasjonal kvalitetsregister for brystkreft. Tilgjengelig fra: [https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016\\_brystkreft.pdf](https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_brystkreft.pdf)
- (7) *Egger SJ, et al. (2017). Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev. (6), CD003374. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003374.pub4/abstract>

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

- (8) Kashrav M, et al. (2014). Poly(ADP-Ribose ) Polymerase (PARP ) Inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. [Cochrane Protocol]. Cochrane Database Syst Rev. (11), CD011395. Tilgjengelig fra: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011395/full>
- (9) McGahan L. (2017). Olaparib (Lynparza®) in patients with BRCA-mutated metastatic breast cancer. (DSD: Horizon Scanning in Oncology). Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Tilgjengelig fra: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1136/1/DSD\\_HSO\\_Nr.71.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1136/1/DSD_HSO_Nr.71.pdf)
- (10) Olaparib (Lynparza) for metastatic breast cancer with germline BRCA mutation – second line. (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Olaparib-Jan16.pdf>

Dato for første publisering	14.05.2018
Siste oppdatering	14.05.2018