



Olaparib (Lynparza) vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, första linjens behandling i kombination med abirateron

Tidig bedömningsrapport 2023-01-25

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Olaparib (Lynparza); Abirateron (Zytiga); prednisolon
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation för olaparib i tillägg till abirateron som 1:a linjens behandling för patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Första PARP-hämmaren som används vid denna indikation.
Klassificering	ATC-kod: olaparib L01XK01; abirateron L02BX03; prednisolon H02AB06
Företag	Astra Zeneca
Indikation, förväntad	1:a linjens behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), oavsett status för defekt homolog rekombination (HRD-status).
Verkningsmekanism	<p>Olaparib: Genom att hämma enzymet humant poly (ADP-ribos) polymeras (PARP) hindras effektiv reparation av DNA-skador i cancerceller vilket leder till ökad instabilitet i genomet. Efter ett antal replikationer blir genomets instabilitet så stor att cancercellerna dör. Historiskt har man antagit att det även krävs en mutation i homologa reparationssystemet (t.ex. BRCA mutation) d.v.s. positiv HRD-status, för att PARP-hämmare ska ha effekt (1).</p> <p>Abirateron: hämmar ett enzym (CYP 17) nödvändigt för syntesen av testosteron i testiklar, tumörceller och binjuror vilket minskar serumtestosteron till mycket låga nivåer. Därtill minskar abirateron den intratumoral testosteronnivån (2).</p> <p>Kombinationsbehandling: prekliniska studier indikerar att PARP-1 är involverad i regleringen av androgen-receptor (AR)-signalvägen, vilket antas leda till att PARP-hämmare och abirateron samverkar i att blockera AR-signaler (3). Det skulle då möjligen kunna ge en kombinerad antitumoral effekt oberoende av HRD-status.</p>
Dosering, förväntad	Olaparib: 300 mg två gånger dagligen Abirateron: 1000 mg dagligen Prednisolon 10 mg dagligen. Behandlingen fortsätter till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.
Administreringsätt	Tablettbehandling. Läkemedlen administreras av patienten själv.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-01 Tidpunkt för förväntat godkännande: Godkänd EMA dec 2022 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> FDA (USA) har dock beviljat priority review med förväntat godkännande under fjärde kvartalet 2022.



Berörd vårdverksamhet	Substanserna används inom de onkologiska specialiteterna.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	<p>Olaparibs listpris är 47 700 kr/ mån. Patentet har gått ut för abirateron och kostnaden för läkemedlet blir därför betydligt lägre än tidigare.</p> <p>Läkemedelskostnaden för 28 dagars behandling med abirateron vid fulldos uppskattas till cirka 900 kr.</p> <p>En mindre kostnad för prednisolon tillkommer också. Vid kostnadsberäkning bör också beaktas att abirateron och prednisolon redan i dagsläget är en etablerad behandling i denna behandlingssituation och därmed inte innebär någon ytterligare merkostnad (2,4–6).</p>
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Behandlingen kan komma att rekommenderas i nationella riktlinjer.
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Omkring 10 000 nya fall av prostatacancer diagnosticeras per år. Vid diagnos har de flesta endast en lokal prostatacancer men cirka fem procent av patienterna diagnosticeras med metastatisk sjukdom. Cirka 30-40 procent av patienterna som initialt behandlas kurativt med operation och/eller strålbehandling återfaller med PSA-stegring efter behandling. En inte obetydlig andel av dessa kommer att utveckla mCRPC (7,8).</p> <p>Enligt 2019 års rapport från det nationella kvalitetsregistret för prostatacancer påbörjade cirka 2800 patienter med mCRPC första linjens behandling (9). Detta antal skulle således teoretiskt kunna bli aktuella för kombinationsbehandling med abirateron + olaparib. Endast en mindre andel av de som får första linjens behandling bedöms dock vara aktuella för denna kombination. De patienter som i dagsläget får cytostatika i 1:a linjen kommer sannolikt inte vara aktuella för kombinationsbehandlingen. I PROPEL-studien exkluderades också de patienter som fått abirateron i tidigare stadier samt patienter som fått enzalutamid i stadier före mCRPC, där det gått mindre än 12 månader sedan behandlingen avslutades. Dessa patientkategorier kommer sannolikt inte heller ingå i den framtida godkända indikationen för olaparib + abirateron. Antalet patienter som kommer erhålla kombinationsbehandling förväntas därför bli betydligt lägre än 2800. Sannolikt rör det sig om maximalt ett hundratal patienter per år.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög. Tillståndet är obotligt och leder till döden. Med dagens behandling har kliniska studier visat en total överlevnad på cirka tre år i median (10–12). En studie av verkliga patienters totalöverlevnad visade dock kortare överlevnad än så. Medianöverlevnaden var 19,4, 14,6, och 11,1 månader efter 1:a linjen, respektive 2:a och 3:e linjens behandling (13).
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Som första linjens behandling mot mCRPC ges idag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (cytostatika), eller



- Abirateron+ prednisolon (antiandrogen behandling) eller
- Enzalutamid (antiandrogen behandling) (9).

Olaparib skulle alltså ges som tillägg till en idag redan etablerad behandling.

Behandlingsriktlinjer: Nationellt vårdprogram för prostatacancer. Regionala cancercentrum (8).

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/Vårdprogram/behandlingsriktlinjer>

Vetenskaplig dokumentation

	PROpel NCT03732820 (14)	Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistance prostate cancer NCT01972217 (15)
Typ av studie	Fas III Dubbelblindad Randomiserad Placebokontrollerad Multicenterstudie	Fas I Open label doseskaleringsfas Fas II Randomiserad Dubbelblindad Placebokontrollerad Multicenterstudie
Status	Pågående	Pågående
Antal patienter	796 stycken patienter 43-91 år	Fas I: 6 patienter Fas II: 142 patienter 62-75 år
Patientpopulation Inklusion, urval	Över 18 år. (19 år i Sydkorea) Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) Behandlingsnaiva i mCRPC-stadiet med undantag för androgen deprivationsterapi (GnRH-analog eller bilateral orkidektomi). Tidigare behandling med Docetaxel under neoadjuvant/adjuvant behandling samt under mHSPC-stadiet av sjukdomen accepteras (under förutsättning att behandlingssvikt inte noterats). Behandling med första generationens antiandrogena preparat innan randomisering accepteras (wash out period på 4 veckor krävs dock). Behandling med andra generationens antiandrogena preparat i tidigare stadier (förutom abirateron) accepteras under förutsättning att behandlingen avslutats senast 12 månader innan	Över 18 år mCRPC För FAS II delen: fått behandling med docetaxel för mCRPC (respons ej nödvändig) ECOG 0-2



	<p>randomisering samt att ingen progress noterats under behandlingstiden.</p> <p>ECOG PS 0-1</p>	
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Annan malignitet • Kliniskt signifikant kardiovaskulär risk • Okontrollerad hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> • Mer än två linjers behandling med cytostatika för mCRPC • Tidigare exponering för 2:a generationens antihormonella läkemedel, immunterapi, radium-223 eller olaparib • kliniskt betydelsefull hjärtsjukdom, benmärgssvikt eller övrig organsvikt. • annan malignitet senaste 5 åren • Allvarlig systemisk sjukdom eller sjukdom utan behandlingskontroll • Deltagande i FAS1 delen av studien var ett exklusionskriterie för deltagande i fas II-delen
Interventions-behandling	<p>Olaparib 600 mg per dag (300 mg x 2)</p> <p>Abirateron 1000 mg per dag (en gång dagligen)</p> <p>Prednison/prednisolon 10 mg (5 mg x2)</p>	<p>Fas II</p> <p>Olaparib 600 mg per dag (300 mg x 2)</p> <p>Abirateron 1000 mg per dag (en gång dagligen)</p> <p>Prednison/prednisolon 10 mg (5 mg x2)</p>
Jämförelsearm /-ar	<p>Abirateron 1000 mg (en gång dagligen)</p> <p>Placebo motsvarande 600 mg per dag (300 mg x2)</p> <p>Prednison/prednisolon 10 mg</p>	<p>Fas II</p> <p>Abirateron 1000 mg (engång dagligen)</p> <p>Placebo 600 mg per dag (300 mg x2)</p> <p>Prednison/prednisolon 10 mg</p>
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Medianuppföljningstid 19,3 respektive 19,4 månader.</p> <p>Progressionsfri överlevnad (PFS) (investigator rated)</p> <p>Olaparib + abirateron: 24, 8 månader (median)</p> <p>Abirateron + placebo: 16,6 månader (median)</p> <p>(HR för sjukdomsprogress eller död: 0,66 (95% CI , 0,54-0,81), p<0,001)</p> <p>Subgruppsanalys HRR-muterade versus icke HRR-muterade.</p> <p>PFS (investigator assessed)- HRR-muterade (n=226)</p> <p>Olaparib + abirateron: median ej uppnådd</p> <p>Abirateron + placebo: 13, 9 mån (median)</p> <p>(HR för sjukdomsprogress eller död 0,50 (95% CI (0,34-0,73)</p>	<p>Fas II</p> <p>Progressionsfri överlevnad (PFS).</p> <p>Olaparib + abirateron: 13,8 månader (median) (95% CI 10-8-20-4)</p> <p>Placebo + abirateron: 8,2 månader (median) (HR för sjukdomsprogress eller död: 0,65 (95% CI , 0,44-0,97), p 0,034)</p>



	<p>PFS invstigator assessed Icke HRR-muterade(n= 552) Olaparib+ abirateron: 24,1 månader (median) Abirateron+ placebo 19 månader (median) HR för sjukdomsprogress eller död 0,76 (95% CI 0,60-0,97)</p>	
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p>Overall survival OS Ingen signifikant skillnad mellan grupperna i interimanalysen (omogna data). Kaplan Meier estimat visade dock en trend till fördel för kombinationsbehandling HR, 0,86;(95% CI 0,66-1,12) P= 0,29)</p> <p>Livskvalitet Frågeformulär: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate cancer (FACT-P). Innehåller en poängskala. Ju högre totalpoäng desto bättre bedöms livskvaliteten vara. I studien mättes minskning av totalpoäng i frågeformulär, från baseline: Ola+Abi: -4,85 Abi+placebo: - 4,03 (Skillnad -0,82; 95% CI, - 3,56 till 1,92) Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant.</p>	<p>Fas II Säkerhet och tolerabilitet Andel med AE totalt Ola+Abi: 93% Abi+placebo: 80%</p> <p>Andel med AE grad 3 eller mer Ola+ Abi: 53,5 % Abi +placebo: 28,2 %</p> <p>Overall survival Ola+Abi: medianöverlevnad 22,7 månader (95% CI 17,4–29,4) Abi+placebo 20,9 månader (17,6–26,3) HR 0,91 (95% CI 0,60–1,38); p=0,66</p>
Säkerhet	<p>Biverkningar grad 3 (eller högre) Totalt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ola+Abi: 47,2% • Abi+placebo: 38,4 % <p>Anemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ola+abi: 15 % • Abi+placebo: 3% <p>Venös tromboembolism</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ola+Abi: 6,8% • Abi+placebo: 2,0% <p>Bortfall p.g.a. biverkningar Ola+abi</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13,8 % avbröt olaparib • 8,5% avbröt abirateron <p>Abi+Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,8% avbröt placebo • 8,8% avbröt abirateron 	<p>Biverkningar grad 3 (eller högre) med högre frekvens i interventionsarmen</p> <p>Anemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ola+Abi 21% • Abi+placebo: 0 <p>Pneumoni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ola+Abi: 6% • Abi+placebo: 4% <p>Hjärtinfarkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ola+Abi:6% • Abi+placebo: 0 <p>Bortfall p.g.a. biverkningar Olaparib+abi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30% avbröt olaparib <p>Abi+placebo: 10% avbröt placebo</p>
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Fas III studien är en första primäranalys av insamlade data. Mogna överlevnadsdata saknas fortfarande. Resultaten bör därför tolkas med försiktighet.</p> <p>Patienter som någon gång tidigare behandlats med abirateron, exkluderades. Likaså exkluderades patienter som behandlats med</p>	



	<p>enzalutamid de senaste tolv månaderna. Denna population kommer således sannolikt inte ingå i den, av EMA, godkända indikationen.</p> <p>Även om skillnaden i PFS för hela gruppen (alla patienter oavsett HRR-status) var signifikant (till fördel för olaparib + abirateron), förefaller nyttan av kombinationsbehandling vara större för gruppen med HRR-mutation. Någon subgruppsanalys (avseende HRR-status) av OS har inte presenterats. I detta sammanhang bör nämnas att tillägg av olaparib ökar risken för biverkningar, däribland allvarliga sådana i form av bland annat venös tromboembolism, vilket påverkar risk/nytta-bedömningen.</p>
<h2>Pipeline</h2>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Det pågår studier i fas III som 1:a linjens behandling av mCRPC på bl.a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PARP-hämmaren niraparib + abirateron + prednisolon (NCT03748641) • PARP-hämmare talazoparib + hormonbehandling enzalutamid (NCT03395197) • AKT-hämmare capivarsetib + docetaxel (NCT05348577) • PD1-hämmare pembrolizumab + enzalutamid (NCT03834493) • PD1-hämmare pembrolizumab + docetaxel (NCT03834506) • CDK4/6-hämmare abemaciclib + abirateron (NCT03706365) • Selektiv AR-hämmare apalutamid + abirateron (NCT02257736)
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Kombinationen studeras i fas II och III för bl.a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastaserad hormonkänslig prostatacancer med HRR genmutation • Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med HRR genmutation • I kombination med strålbehandling och hormonbehandling (ADT) för oligometastatisk hormonkänslig prostatacancer <p>Ett stort antal fas II och III studier med olaparib i kombinations- eller monoterapi pågår för ett flertal diagnoser, bl.a. urologisk cancer, bröstcancer, ovarial cancer, mesotheliom, BRCA muterat melanom, koloncancer, osteosarkom, gallvägs och pankreascancer, lungcancer.</p>
<h2>Författare</h2>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Lisa Thorslund ST Läkare Henrik Lövborg, Docent, Apotekare Båda vid Klinisk farmakologi Linköping</p>	



Referenser

1. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. februari 2016;16(2):110–20.
2. Abirateron Avansor - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 29 juli 2022]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=node01b4rnzxtjh7fh8oggzstuejb016818.node0?doctype&speclId&userType=0&nplId=20190909000158>
3. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer | *Nature Communications* [Internet]. [citerad 04 augusti 2022]. Tillgänglig vid: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00393-y>
4. Lynparza - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 29 juli 2022]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?doctype&speclId&userType=0&nplId=20170407000072>
5. Prednisolon Alternova - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 29 juli 2022]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?doctype&speclId&userType=0&nplId=20110111000043>
6. Sök i databasen - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV [Internet]. [citerad 19 juli 2022]. Tillgänglig vid: <https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html?atcCode=L01XK01%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20&tab=1>
7. Henríquez I, Roach M, Morgan TM, Bossi A, Gómez JA, Abuchaibe O, m.fl. Current and Emerging Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *Biomedicines*. 17 september 2021;9(9):1247.
8. Nationellt vårdprogram prostatacancer - RCC Kunskapsbanken [Internet]. [citerad 29 juli 2022]. Tillgänglig vid: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/prostatacancer/vardprogram/>
9. Tidigare årsrapporter | NPCR [Internet]. [citerad 29 juli 2022]. Tillgänglig vid: <https://npcr.se/rapporter/tidigare-arsrapporter/>
10. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, m.fl. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. februari 2015;16(2):152–60.
11. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, m.fl. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol*. september 2020;78(3):347–57.
12. Impact of new systemic therapies on overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a hospital-based registry - PubMed [Internet]. [citerad 06 september 2022]. Tillgänglig vid: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/e.bibl.liu.se/30643173/>
13. Shore ND, Laliberté F, Ionescu-Ittu R, Yang L, Mahendran M, Lejeune D, m.fl. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors. *Adv Ther*. augusti 2021;38(8):4520–40.
14. AstraZeneca. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With



Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 apr [citerad 28 juli 2022]. Report No.: NCT03732820. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>

15. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, m.fl. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* juli 2018;19(7):975–86.

Om rapporten

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 regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.