

**LYNPARZA (OLAPARIB) SOM
MONOTERAPI ELLER I KOMBINASJON
MED ABIRATERON OG PREDNISON
ELLER PREDNISOLON VED mCRPC**

Lynparza er indisert¹:

– som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

– i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med mCRPC, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert.

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

AstraZeneca og MSD er i en allianse
for å promotere Lynparza





HVA INNEHOLDER DENNE BROSJYREN?

Lynparza i kombinasjon

Lynparza i kombinasjonsbehandling **4**

Data som støtter kombinasjonen av Lynparza og abirateron **5**

Lynparza som monoterapi

Lynparza monoterapi **8**

Hvordan Lynparza virker **8**

Data som støtter Lynparza monoterapi **9**

Dosering **12**

Sikkerhet **14**

Håndtering av bivirkninger av Lynparza **16**

Ytterligere informasjon **18**

Lynparza i kombinasjonsbehandling

PROPEL-STUDIEN



Data fra den kliniske fase III-studien PROpel har ført til en indikasjon for Lynparza i kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon for behandling av mCRPC hos voksne menn, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert^{1,2}

Beslutningsforum 22.01.2024 besluttet at Lynparza (olaparib) og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon innføres for pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) med BRCA 1/2-mutasjon (kimbane og/eller somatiske) der kjemoterapi ikke er klinisk indisert³

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

2. Clarke NW, et al. *N Engl J Med Evid.* 2022;1. doi:10.1056/EVIDoa2200043

3. Nye Metoder. Olaparib (Lynparza) / abirateron (Zytiga): <https://www.nyemetoder.no/metoder/olaparib-lynparzaabirateron-zytiga/>

PROPEL: EFFEKTENDEPUNKT

Lynparza i kombinasjonsbehandling viste en signifikant forbedring av radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) og viste en positiv trend for total overlevelse (OS) som førstelinjebehandling hos pasienter med mCRPC, sammenlignet med placebo og abirateron¹

Utprøvers vurdering av rPFS

Primært endepunkt

Median rPFS var signifikant lengre med Lynparza i kombinasjon med abirateron sammenlignet med placebo med abirateron ved den primære analysen (DCO)* ($p < 0,001$)

24,8

måneder i Lynparza
+ abiraterongruppen

vs.

16,6

måneder i placebo +
abiraterongruppen

Risikoen for sykdomsprogresjon eller død ble signifikant redusert med

34%

med Lynparza og abirateron sammenlignet med placebo og abirateron
(hasardratio [HR]: 0,66; 95 % konfidensintervall [KI]: 0,54-0,81; $p < 0,001$)

DCO1: 30. juli 2021. DCO2: 14. mars 2022.

*rPFS-dataene som vises er fra DCO1 da dette var den primære analysen. rPFS hadde 49,5 % modenhet ved DCO1

Lynparza i kombinasjonsbehandling

PROPEL: EFFEKTEDEPUNKT

OS^{1,2}

Viktig sekundært effektendepunkt

Ved den forhåndsdefinerte sluttanalysen i PROPEL (DCO3*), var det en ikke signifikant trend mot en fordel i OS i intention-to-treat-populasjonen (ITT) med Lynparza og abiraterone sammenlignet med placebo og abirateron (P = 0,0544**)

42,1 vs. **34,7**

måneder i Lynparza
+ abiraterongruppen

måneder i placebo +
abiraterongruppen

modenheter 47,9 %, HR 0,81, 95 % KI 0,67 1,00, P = 0,0544

*DCO1: 30. juli 2021. DCO2: 14. mars 2022, DCO3: 12. oktober 2022.

** Ikke-signifikant, tosidig grense for signifikans: 0,0377

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

2. Clarke NW, et al. *N Engl J Med Evid.* 2022;1. doi:10.1056/EVIDoa2200043



PROPEL: EFFEKTEDEPUNKT

rPFS i den BRCA-muterte populasjonen^{1,2} (utforskende undergruppeanalyse)

Median rPFS ble ikke oppnådd hos BRCAm-gruppen

Imidlertid viste rPFS en positiv trend hos den BRCAm-muterte populasjonen til fordel for kombinasjonen av Lynparza og abirateron sammenlignet med placebo og abirateron.

rPFS NR sammenlignet med 8,4 måneder; HR: 0,23; 95 % KI: 0,12-0,43

mOS i den BRCA-muterte populasjonen³

Median OS ble ikke oppnådd hos BRCAm-gruppen

Median OS høyere i Lynparza pluss abiraterone-armen sammenlignet med placebo pluss abirateron-armen

HR 0,29 (mOS NR vs. 23 måneder, 95 % KI 0,14-0,56)

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no
2. Clarke NW, et al. *N Engl J Med Evid.* 2022;1. doi:10.1056/EVIDoa2200043
3. Saad F, et al. *Lancet Oncol.* 2023;S1470 2045(23)00382 0

Lynparza monoterapi

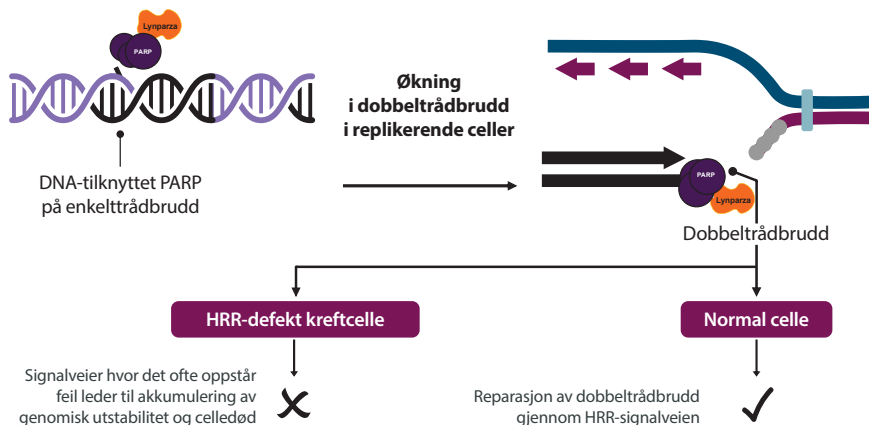
PROFOUND-STUDIEN

Lynparza er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med mCRPC og BRCA1/2-mutasjoner (kimbanen og/eller somatisk), som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte en NHA¹

! Beslutningsforum 19.06.2023 besluttet at Lynparza (Olaparib) som monoterapi innføres for voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet²

! HVORDAN LYNPARZA VIRKER³

Lynparza er en "first-in-class" PARP-hemmer og den første målrettede behandlingen som blokkerer reparasjon av DNA-skader.



Adapted from O'Connor MJ. 2015³

! I HRR-defekte kreftceller behandlet med Lynparza, er reparasjonen av dobbeltrådbrudd avhengig av signalveier som er ustabile og hvor feil oftere oppstår, noe som til slutt fører til celledød.³

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no
2. Nye Metoder. Olaparib (Lynparza) - Indikasjon VI: <https://www.nyemetoder.no/metoder/olaparib-lynparzaindikasjon-vi/>
3. O'Connor MJ. *Mol Cell*. 2015;60:547-560

PROFOUND: EFFEKTEDEPUNKT

Lynparza monoterapi forbedret signifikant både radiologisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) ($p < 0,001$) og total overlevelse (OS) ($p < 0,02$) hos pasienter med BRCA1, BRCA2 og/eller ATM-mutert mCRPC etter NHA-progresjon sammenlignet med andre NHA.^{1,2}

rPFS vurdert gjennom en blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR)¹

Primært endepunkt i kohort A (BRCA1/BRCA2/ATM)

Median rPFS var signifikant lengre med Lynparza sammenlignet med NHA rechalleng-kontroll (gjenoppstart) (utprøvers valg: enzalutamid eller abirateron)

9,8 vs. **3,0**
måneder i Lynparzagruppen måneder i NHA rechalleng-gruppen

Risiko for sykdomsprogresjon eller død ble signifikant redusert med

78%

med Lynparza sammenlignet med NHA rechalleng-kontroll

(HR: 0,22; 95 % KI 0,15-0,32)

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no
2. de Bono J, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:2091–2102

PROFOUND: EFFEKTEDEPUNKT

OS i kohort A¹

Viktig sekundært effektendepunkt (BRCA1/BRCA2/ATM)

Median OS var signifikant lengre med Lynparza sammenlignet med utprøvers valg av NHA (utprøvers valg: enzalutamid eller abirateron)

20,1 vs. **14,4**

måneder i
Lynparzagruppen

måneder i NHA
rechallenge-gruppen

Risiko for død ble signifikant redusert med

37%

med Lynparza sammenlignet med NHA rechallenge-kontroll

(HR: 0,63; 95 % KI: 0,42-0,95)

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no



Lynparza[®]
olaparib 
tablets 150 mg

Dosering

LYNPARZA I KOMBINASJONSBEHANDLING ELLER SOM MONOTERAPI¹



Anbefalt dose

To 150 mg tabletter
To ganger daglig,
12 timers mellomrom

600 mg totalt



med mat



uten mat

ABIRATERON I KOMBINASJON MED LYNPARZA^{1,2}



Anbefalt dose

Fire 250 mg tabletter
En gang daglig

1000 mg totalt



Abirateron må tas på **tom mage**.
Pasienten må vente **to timer etter** måltid og
minst **en time før** måltid før abirateron tas.

PREDNISON ELLER PREDNISOLON I KOMBINASJON MED LYNPARZA^{3,4}



Anbefalt dose

En 5 mg tablett
To ganger daglig

10 mg totalt



med mat



uten mat

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

2. Nye Metoder. Olaparib (Lynparza) - Indikasjon VI: <https://www.nyemetoder.no/metoder/olaparib-lynparzaindikasjon-vi/>.

3. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

4. Wockhardt. Prednisolone SmPC 2021. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2427/smpc> (Accessed March 2023)

LYNPARZA DOSERING: PRAKTISK HÅNTERING^{1,2}



Hvis du har glemt å ta en dose Lynparza, skal neste dose tas til planlagt tidspunkt



Pasienter skal ikke ta flere enn fire Lynparza-tabletter per dag. Om en pasient tar flere enn fire tabletter, skal de kontakte helsepersonell og oppsøke akuttmottaket på sitt lokale sykehus



Alle tabletter skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses, løses opp eller deles ettersom dette kan påvirke absorpsjonen av legemidlet i kroppen



Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens pasienten får behandling med Lynparza. For mer informasjon om kontraindikasjoner, se felleskatalogtekst eller preparatomtale på www.felleskatalogen.no



100 mg tabletter er også tilgjengelig dersom dosejustering skulle være nødvendig



Hvis en pasient kaster opp etter å ha tatt sin dose Lynparza, skal det ikke tas en ny dose om ikke tablettene er intakte og synlige. Neste dose skal tas til planlagt tidspunkt



Pasienter skal instrueres om å registrere alle bivirkningene de opplever, slik at de enkelt kan dele denne informasjonen med deg ved neste besøk

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

2. Clarke NW, et al. *N Engl J Med Evid.* 2022;1.doi:10.1056/EVIDOa2200043. PROpel protocol

SIKKERHETSPROFIL MONOTERAPI¹



Lynparza har blitt forbundet med bivirkninger som generelt sett er av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE-grad 1 eller 2), som vanligvis ikke førte til avslutning av behandlingen.

De vanligste bivirkningene i kliniske studier med pasienter som fikk Lynparza som monoterapi ($\geq 10\%$) var:

Kvalme	Fatigue/asteni	Anemi
Oppkast	Diaré	Nedsatt appetitt
Hodepine	Nøytropeni	Dysgeusi
Hoste	Leukopeni	Svimmelhet
Dyspné	Dyspepsi	

Bivirkninger av grad ≥ 3 som forekom hos $> 2\%$ av pasientene var:



Anemi (14 %)



Nøytropeni (5 %)



Fatigue/asteni (4 %)



Leukopeni (2 %)



Trombocytopeni (14 %)

Bivirkningene som oftest førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjon ved monoterapi er: Anemi (16 %), kvalme (7 %), fatigue/asteni (6 %), nøytropeni (6 %) og oppkast (6 %).

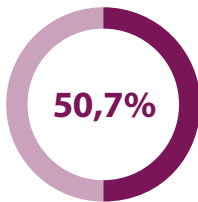
De bivirkningene som vanligvis førte til permanent avslutning av behandlingen var anemi (1,7 %), kvalme (0,9 %), fatigue/asteni (0,8 %), trombocytopeni (0,7 %), nøytropeni (0,6 %) og oppkast (0,5 %).

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

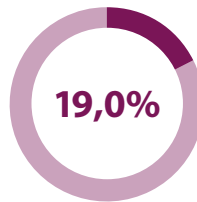
SIKKERHETSPROFIL KOMBINASJON¹

☰ AVBRUDD/DOSEREDUKSJON ↓

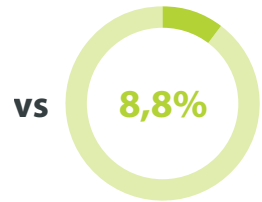
⊗ SEPONERING



av pasientene som fikk Lynparza + abirateron måtte avbryte og/eller redusere Lynparza-dosen på grunn av bivirkninger



av pasienter som fikk Lynparza + abirateron måtte permanent seponere behandlingen på grunn av bivirkninger



av pasienter som fikk placebo + abirateron måtte permanent seponere behandlingen på grunn av bivirkninger

De bivirkningene som oftest førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjon var:



Anemi (17,1 %)



Fatigue/asteni (5,5 %)



Kvalme (4,1%)



Nøytropeni (3,4 %)



Oppkast (2,3 %)



Diaré (2,1 %)



Venøse tromboemboliske hendelser (2,1 %)

Bivirkninger som ofte førte til permanent seponering av behandling var:



Anemi (4,5 %)



Fatigue/asteni (1,3 %)

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

Håndtering av bivirkninger av Lynparza

DOSEREDUKSJON¹



Den anbefalte dosereduksjonen av Lynparza er til 250 mg to ganger daglig, både ved monoterapi og kombinasjonsbehandling. Dersom ytterligere dosereduksjon anses nødvendig, vil den andre dosereduksjonen være til 200 mg to ganger daglig.



Startdose

To 150 mg tabletter
To ganger daglig

600 mg totalt



Første dosereduksjon

En 150 mg tablett og
en 100 mg tablett
To ganger daglig

500 mg totalt



Andre dosereduksjon

To 100 mg tabletter
To ganger daglig

400 mg totalt

1. Lynparza preparatomtale, www.felleskatalogen.no

VANLIGE STRATEGIER FOR HÅNDTERING I DE KLINISKE STUDIENE



De vanligste bivirkningene av Lynparza ble håndtert med støttebehandling, doseavbrudd og dosereduksjon/-justering, noe som reduserte behovet for at pasientene måtte avbryte behandlingen^{1,2}

Bivirkningshåndtering ved Lynparza kombinasjonsbehandling i PROpel¹

Lynparza Kontroll	Alle bivirkninger	
Bivirkninger, n	389 380	
Doseavbrudd		49% 36%
Dosereduksjon		23% 3%
Avbrutt behandling (Lynparza)		17% 11%

Adapted from Saad F, et al. 2023⁹ Data from DCO3: 12 October 2022

Bivirkningshåndtering ved Lynparza monoterapi i PROfound²

Lynparza Kontroll	Alle bivirkninger	
Bivirkninger, n	256 130	
Doseavbrudd		45% 18%
Dosereduksjon		22% 4%
Avbrutt behandling		18% 8%

Adapted from de Bono J, et al.⁴

1. de Bono J, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:2091–2102
2. Saad F, et al. *Lancet Oncol.* 2023;S1470 2045(23)00382 0

LYNPARZA®(olaparib) VIKTIG INFORMASJON

VIRKESTOFF:

LYNPARZA®(olaparib) er en potent hemmer av humane poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1, PARP-2 og PARP-3)-enzymer. Hemmer veksten av selekterte tumorcellerlinjer in vitro og tumorvekst in vivo, enten som eneste behandling eller i kombinasjon med etablerte kjemoterapier.

INDIKASJONER

Full indikasjonstekst finner du i Felleskatalogen.

Prostatakrefteff: Som monoterapi til behandling av voksne med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefteff (mCRPC) og BRCA1/2 mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel. I kombinasjon med abirateron og prednison eller prednisolon til behandling av voksne pasienter med mCRPC, der kjemoterapi ikke er klinisk indisert (se pkt 5.1 i SPC).

DOSERING OG ADMINISTRASJONSMÅTE:

Behandling med Lynparza bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i bruk av legemidler til kreftbehandling.

Dosering: Lynparza er tilgjengelig som tabletter à 100 mg og 150 mg. Anbefalt dose av Lynparza som monoterapi eller i kombinasjon med med abirateron og prednison eller prednisolon for prostatakrefteff eller med endokrin behandling er 300 mg (to tabletter à 150 mg) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Tablett à 100 mg er tilgjengelig for dosereduksjon.

Lynparza i kombinasjon med endokrin behandling: Behandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog skal fortsettes under behandling av alle pasienter, eller pasientene skal ha gjennomgått bilateral orkiektomi før behandlingen. Se den fullstendige produktinformasjonen for legemidler som brukes til endokrin behandling i kombinasjon med Lynparza (GnRH-analog), for informasjon om anbefalt dosering.

Ved bruk av Lynparza i kombinasjon med abirateron til behandling av pasienter med mCRPC er abiraterondosen 1000 mg peroralt én gang daglig (se pkt. 5.1 i SPC). Abirateron skal gis sammen med prednison eller prednisolon 5 mg peroralt to ganger daglig. Behandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog skal fortsettes under behandling av alle pasienter, eller pasientene skal ha gjennomgått bilateral orkiektomi før behandlingen. Se preparatomtalen for abirateron.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON:

FORSIKTIGHET UTVISES VED

Hematologisk toksisitet: Blodtelling før behandlingsoppstart og deretter månedlig, er anbefalt de første 12 månedene av behandlingen og periodevis etter dette tidspunktet for å overvåke klinisk signifikante endringer av verdiene under behandling. Myelodysplastisk syndrom/akutt myelogen leukemi: Dersom MDS og/eller AML blir diagnostisert under behandling med Lynparza, skal Lynparza seponeres og pasienten skal få hensiktsmessig behandling. Venøse tromboemboliske hendelser: Pasientene skal overvåkes med tanke på kliniske tegn og symptomer på venetrombose og lungemboli og behandles på medisinsk hensiktsmessig måte. Pneumonitt: Hvis pasienten får nye, eller



en forverring av respiratoriske symptomer som dyspné, hoste og feber, eller et unormalt radiologisk funn observeres i brystet, bør behandling med Lynparza avbrytes og utredning igangsettes raskt. Levertoksisitet: Dersom det utvikles kliniske symptomer eller tegn som tyder på levertoksisitet, må klinisk vurdering av pasienten og måling av leverfunksjonsprøver utføres raskt. Dersom det mistenkes legemiddelutløst leverskade (DILI), skal behandlingen avbrytes. Fertilitet, graviditet: Mannlige pasienter må bruke kondom og deres fertile kvinnelige partnere skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter å ha fått siste dose av Lynparza (se pkt. 4.6 i SPC). Se pkt. 4.4 i SPC for mer informasjon om advarsler og forsiktighetsregler.

VIKTIGE INTERAKSJONER

Samtidig administrering av Lynparza med kraftige eller moderate CYP3A-hemmere eller CYP3A-induktorer anbefales ikke. Se pkt. 4.2 og 4.5 i SPC for mer informasjon dersom en kraftig eller moderat CYP3A-hemmer eller CYP3A-induktor likevel må administreres samtidig med Lynparza. Se pkt 4.5 i SPC for mer informasjon om andre former for interaksjoner.

VIKTIGE BIVIRKNINGER

De hyppigste observerte bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk Lynparza som monoterapi ($\geq 10\%$) var kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, fatigue/asteni, hodepine, dysgeusi, nedsatt appetitt, svimmelhet, hoste, dyspné, anemi, nøytopeni, og leukocytopeni. Bivirkninger førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjon hos 50,7% av pasientene ved bruk i kombinasjon med abirateron. Bivirkningene som oftest førte til doseavbrudd og/eller dosereduksjon, var anemi (17,1%), fatigue/asteni (5,5%), kvalme (4,1%) og nøytopeni (3,4%).

PRIS, REFUSJON OG FORSKRIVINGSREGLER:

Pakninger og priser:

Tabletter: 100 mg: 56 stk. kr 27754,60.

150 mg: 56 stk. kr 27754,60.

Reseptgruppe C. Refusjon: H-resept.

Refusjonsberettiget bruk: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonal faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. **Vilkår:** (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (19.06.2023):

Olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.01.2024):

Olaparib (Lynparza) og abirateron i kombinasjon med prednison eller prednisolon innføres til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte (mCRPC), der kjemoterapi ikke er klinisk indisert.

Lynparza inngår i Helseforetakenes anbefalinger for kastrasjonsresistent prostatakrefte med spredning
BRCA positiv (førstevalg)

Markedsføringsinnhaver: AstraZeneca AS,
Karvesvingen 7, 0579 Oslo, tel. 21006400
NO-11814-02-24-ONC

Før forskrivning av LYNPARZA, se FK-tekst eller SPC på www.felleskatalogen.no

FORKORTELSER

AML = acute myeloid leukaemia

AR = androgen receptor

BICR = blinded independent central review

BRCAm = BReast CAncer gene mutation

CI = confidence interval

DCO = data cut-off

FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate

HCP = healthcare professional

HR = hazard ratio

HRR = homologous recombination repair

HRRm = homologous recombination repair mutation

mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer

MDS = myelodysplastic syndrome

NHA = new hormonal agent

NR = Not reached

OS = overall survival

PARP = poly (ADP-ribose) polymerase

rPFS = radiographic progression-free survival



NO-12494-06-24-ONC

