

**Informativa farmaco: Lynparza (Olaparib) - ca mammella iniziale HER2-**
**Data di redazione: 30/11/2023**

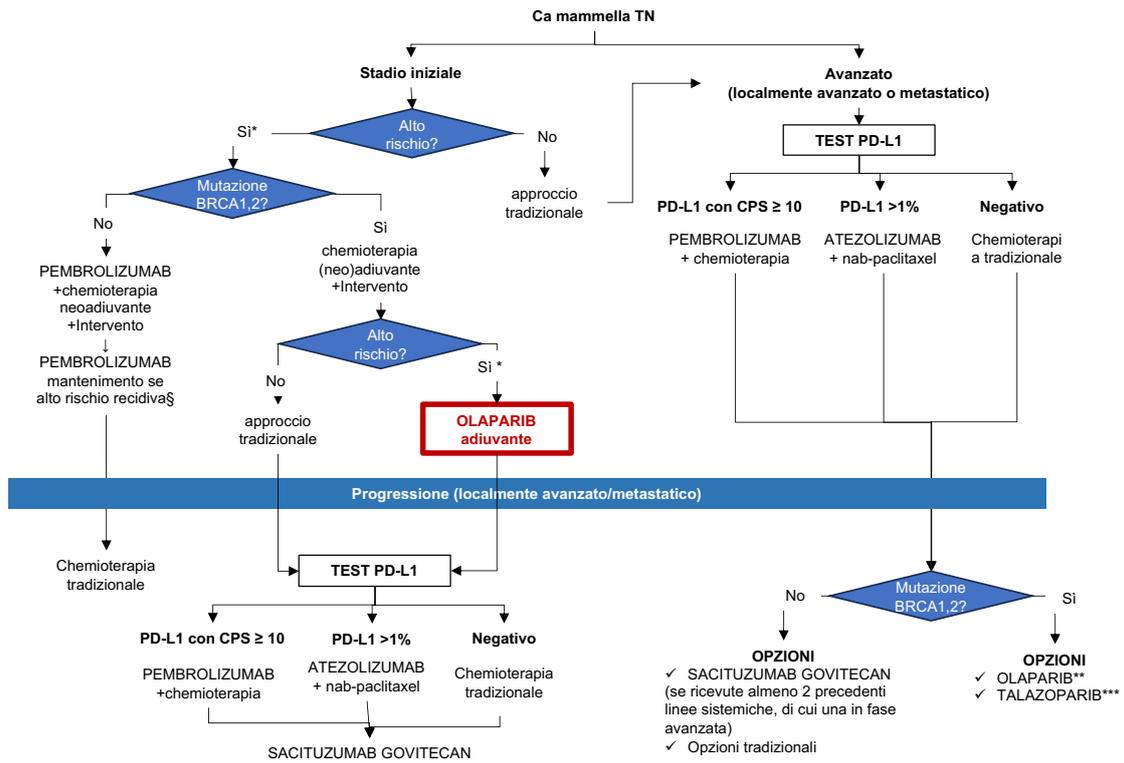
<b>Nome commerciale</b>	<b>LYMPARZA</b>										
<b>Principio attivo</b>	<b>Olaparib</b>										
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	Olaparib è indicato in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante.										
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	<b>Estensione delle indicazioni</b>										
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 632/2023 G.U. 251 del 26-10-2023										
<b>Ditta produttrice</b>	Astrazeneca SpA										
<b>ATC e descrizione</b>	L01XK01 Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori – PARP-inibitori										
<b>Formulazione</b>	Compresse rivestite con film										
<b>Dosaggio</b>	150 mg 100 mg										
<b>Posologia</b>	300 mg bid per os (600 mg/die) Trattamento prolungato fino ad un massimo di 1 anno o fino alla recidiva di malattia o a tossicità inaccettabile, a seconda di quale evento si verifichi prima. <i>Visti RCP e Registri AIFA</i>										
<b>Meccanismo di azione</b>	Olaparib è un potente inibitore degli enzimi umani poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), ed ha dimostrato di inibire la crescita di linee cellulari tumorali selezionate <i>in vitro</i> e la crescita tumorale <i>in vivo</i> , sia quando è stato impiegato in monoterapia che in associazione con regimi chemioterapici noti o nuovi agenti ormonali ( <i>new hormonal agents</i> , NHA). <i>Visto RCP</i>										
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *</b>	Innovatività condizionata <table border="1" data-bbox="523 1435 1442 1576"> <tr> <th colspan="2"><b>Valutazione innovatività AIFA</b></th> </tr> <tr> <th colspan="2"><i>Report Versione 1.0 CTS gennaio 2023</i></th> </tr> <tr> <td>Bisogno terapeutico</td> <td>Moderato</td> </tr> <tr> <td>Valore terapeutico aggiunto</td> <td>Moderato</td> </tr> <tr> <td>Qualità delle prove</td> <td>Moderato</td> </tr> </table>	<b>Valutazione innovatività AIFA</b>		<i>Report Versione 1.0 CTS gennaio 2023</i>		Bisogno terapeutico	Moderato	Valore terapeutico aggiunto	Moderato	Qualità delle prove	Moderato
<b>Valutazione innovatività AIFA</b>											
<i>Report Versione 1.0 CTS gennaio 2023</i>											
Bisogno terapeutico	Moderato										
Valore terapeutico aggiunto	Moderato										
Qualità delle prove	Moderato										
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b>	No										
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	H										
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oncologo (RNRL)										
<b>Nota AIFA</b>	No										
<b>PT/PHT</b>	No										
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	100 mg, 56 cpr –€ 2.704,78 150 mg, 56 cpr: € 2.704,78										

<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle strutture pubbliche e private accreditate																																								
<b>Registro AIFA</b> (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p style="text-align: center;">Si</p> <p><b>Criteri di eleggibilità:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Età <math>\geq 18</math> anni</li> <li>Ca mammella HER2- con mutazione germinale BRCA 1-2</li> <li>precedente trattamento neoadiuvante e adiuvante</li> <li>almeno 6 cicli di chemioterapia (neo)adiuvante contenente almeno antraciclina e taxano</li> <li>valutazione stadio recettoriale: <ul style="list-style-type: none"> <li><u>se ER-PgR-</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>se precedente chemioterapia neoadiuvante: presenza malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR);</li> <li>se precedente chemioterapia adiuvante: linfonodo positività o se linfonodo negativa presenta un tumore primitivo invasivo <math>\geq 2</math> cm</li> </ul> </li> <li><u>se ER+PgR+, PgR+ER-, PgR-ER+</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>se precedente chemioterapia neoadiuvante: malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR) e un punteggio CPS&amp;EG <math>\geq 3</math></li> <li>se precedente chemioterapia adiuvante: presenta un numero di linfonodi (tutti HER-2 negativi) <math>\geq 4</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>ECOG PS 0-2</li> <li>nessuna precedente terapia con altro inibitore di PARP</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b> Ca mammella HER2+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>precedente terapia con altro inibitore di PARP</li> </ul> <p><b>Altro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>richiesta farmaco: durata 28 giorni (massimo per 12 mesi)</li> <li>rivalutazione obbligatoria: ogni 3 cicli/factory</li> </ul>																																								
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni?</b>	<p style="text-align: center;">Si</p> <p>ca ovaio recidivato o avanzato BRCA-mutato - mantenimento ca mammella avanzato BRCA-mutato ca prostata avanzato BRCA-mutato</p> <p>Centri Hub+Spoke con Piano di Cura DDR n. 96/2019, 10/2021, 64/2022,</p>																																								
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia?</b> (verifica centri già autorizzati) <b>Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</b>	<p style="text-align: center;">Si</p> <table border="1" data-bbox="520 1312 1452 1957"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th> <th>Setting</th> <th>Centri</th> <th>DDR n./anno</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">ca mammella triplo negativo</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>(neo)adiuvante in fase iniziale; PD-L1+ in fase avanzata</td> <td>Hub Spoke con Piano di cura</td> <td>129/2023</td> </tr> <tr> <td>Atezolizumab</td> <td>PD-L1+ in fase avanzata</td> <td>Hub Spoke con Piano di cura</td> <td>117/2020</td> </tr> <tr> <td>Talazoparib</td> <td>avanzato, BRCA-mutato</td> <td>Hub Spoke con Piano di cura</td> <td>100/2021</td> </tr> <tr> <td>Sacituzumab govitecan</td> <td>avanzato</td> <td>Hub e Spoke</td> <td>130/2022</td> </tr> <tr> <td colspan="4">ca mammella HER2+/HR+</td> </tr> <tr> <td>abemaciclib</td> <td>avanzato precoce - adiuvante</td> <td>Hub e Spoke</td> <td>2/2020 92/2023</td> </tr> <tr> <td>ribociclib</td> <td>avanzato</td> <td>Hub e Spoke</td> <td>119/2018 65/2020</td> </tr> <tr> <td>palbociclib</td> <td>avanzato</td> <td>Hub e Spoke</td> <td>13/2018</td> </tr> </tbody> </table>	Farmaco	Setting	Centri	DDR n./anno	ca mammella triplo negativo				Pembrolizumab	(neo)adiuvante in fase iniziale; PD-L1+ in fase avanzata	Hub Spoke con Piano di cura	129/2023	Atezolizumab	PD-L1+ in fase avanzata	Hub Spoke con Piano di cura	117/2020	Talazoparib	avanzato, BRCA-mutato	Hub Spoke con Piano di cura	100/2021	Sacituzumab govitecan	avanzato	Hub e Spoke	130/2022	ca mammella HER2+/HR+				abemaciclib	avanzato precoce - adiuvante	Hub e Spoke	2/2020 92/2023	ribociclib	avanzato	Hub e Spoke	119/2018 65/2020	palbociclib	avanzato	Hub e Spoke	13/2018
Farmaco	Setting	Centri	DDR n./anno																																						
ca mammella triplo negativo																																									
Pembrolizumab	(neo)adiuvante in fase iniziale; PD-L1+ in fase avanzata	Hub Spoke con Piano di cura	129/2023																																						
Atezolizumab	PD-L1+ in fase avanzata	Hub Spoke con Piano di cura	117/2020																																						
Talazoparib	avanzato, BRCA-mutato	Hub Spoke con Piano di cura	100/2021																																						
Sacituzumab govitecan	avanzato	Hub e Spoke	130/2022																																						
ca mammella HER2+/HR+																																									
abemaciclib	avanzato precoce - adiuvante	Hub e Spoke	2/2020 92/2023																																						
ribociclib	avanzato	Hub e Spoke	119/2018 65/2020																																						
palbociclib	avanzato	Hub e Spoke	13/2018																																						
<b>E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)																																								

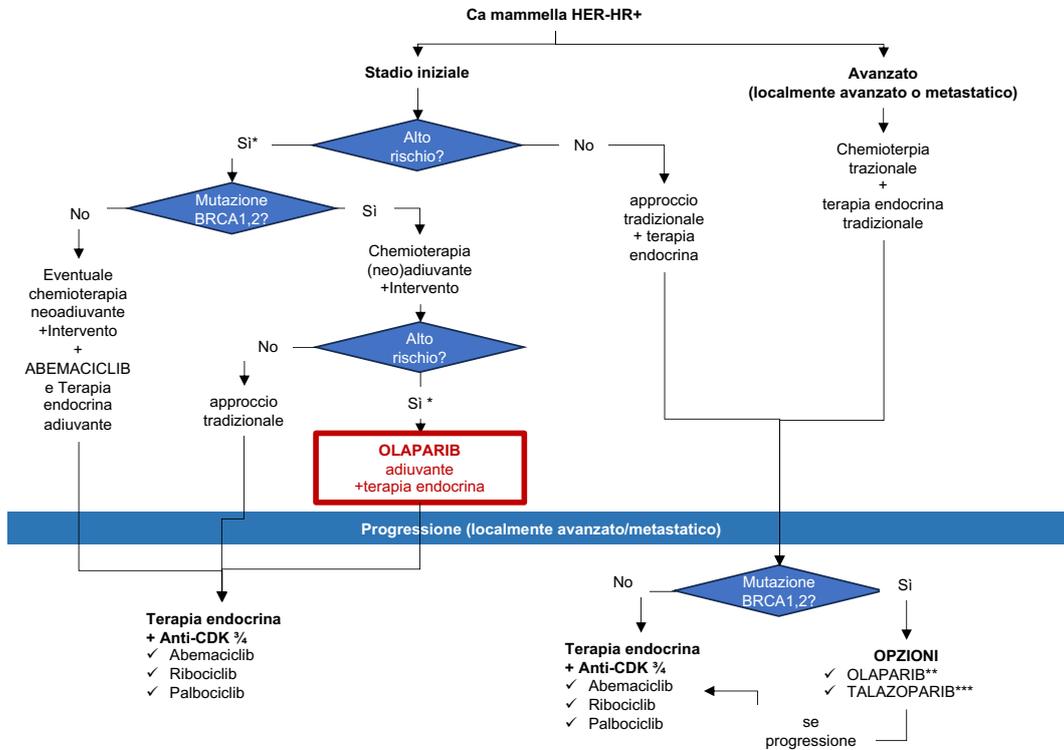
<p><b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b></p>	<p>No</p>																																							
<p><b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione?</b> <i>(parere sulla necessità di aggiornamento)</i></p>	<p>No</p>																																							
<p><b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?</b></p>	<p>No</p>																																							
<p><b>Sintesi degli studi registrativi</b></p>	<p><b>OlympiA - RCT in doppio cieco</b> N=1.836 Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia invasiva</p> <table border="1" data-bbox="686 701 1295 1182"> <thead> <tr> <th></th> <th>FAS Olaparib (N=921)</th> <th>Placebo (N=915)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>IDFS (15.5% maturity in FAS) – DCO1 (25 March 2020)</b></td> </tr> <tr> <td>Number of events/total number of patients (%)</td> <td>106/921 (11.5)</td> <td>178/915 (19.5)</td> </tr> <tr> <td>HR<sup>a</sup> (99.5% CI)<sup>b</sup></td> <td colspan="2">0.581 (0.409, 0.816)<sup>c</sup></td> </tr> <tr> <td>95% CI<sup>b,c</sup></td> <td colspan="2">(0.455, 0.737)</td> </tr> <tr> <td>p-value (2-sided)<sup>a</sup></td> <td colspan="2">0.000073</td> </tr> <tr> <td>Patients invasive disease free at 36 months (%)<sup>f</sup> (95% CI)</td> <td>85.9 (82.8, 88.4)</td> <td>77.1 (73.7, 80.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>OS (10.0% maturity in FAS) – DCO2 (12 July 2021)</b></td> </tr> <tr> <td>Number of events/total number of patients (%)</td> <td>75/921 (8)</td> <td>109/915 (12)</td> </tr> <tr> <td>HR<sup>a</sup> (98.5% CI)<sup>b,c</sup></td> <td colspan="2">0.68 (0.47, 0.97)</td> </tr> <tr> <td>p-value (2-sided)<sup>a</sup></td> <td colspan="2">0.0091</td> </tr> <tr> <td>Percentage (95% CI) of patients alive at 3 years<sup>f</sup></td> <td>92.8 (89.8, 94.4)</td> <td>89.1 (86.7, 91.0)</td> </tr> <tr> <td>Percentage (95% CI) of patients alive at 4 years<sup>f</sup></td> <td>89.8 (87.2, 91.9)</td> <td>86.4 (83.6, 88.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Il profilo di sicurezza di olaparib per i pazienti nello studio OlympiA è generalmente coerente con il profilo di sicurezza noto di olaparib. Comprende eventi avversi gastrointestinali (nausea e vomito), tossicità ematologica (anemia) e disturbi generali (affaticamento). Per quanto riguarda i nuovi tumori maligni primari, non è stata stabilita una relazione causale tra il trattamento con olaparib e questi eventi avversi. Pertanto, sono ancora considerati un importante rischio potenziale per olaparib con attività di sorveglianza in corso dettagliate nel RMP. <i>Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0051/G</i></p>		FAS Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)	<b>IDFS (15.5% maturity in FAS) – DCO1 (25 March 2020)</b>			Number of events/total number of patients (%)	106/921 (11.5)	178/915 (19.5)	HR <sup>a</sup> (99.5% CI) <sup>b</sup>	0.581 (0.409, 0.816) <sup>c</sup>		95% CI <sup>b,c</sup>	(0.455, 0.737)		p-value (2-sided) <sup>a</sup>	0.000073		Patients invasive disease free at 36 months (%) <sup>f</sup> (95% CI)	85.9 (82.8, 88.4)	77.1 (73.7, 80.1)	<b>OS (10.0% maturity in FAS) – DCO2 (12 July 2021)</b>			Number of events/total number of patients (%)	75/921 (8)	109/915 (12)	HR <sup>a</sup> (98.5% CI) <sup>b,c</sup>	0.68 (0.47, 0.97)		p-value (2-sided) <sup>a</sup>	0.0091		Percentage (95% CI) of patients alive at 3 years <sup>f</sup>	92.8 (89.8, 94.4)	89.1 (86.7, 91.0)	Percentage (95% CI) of patients alive at 4 years <sup>f</sup>	89.8 (87.2, 91.9)	86.4 (83.6, 88.7)
	FAS Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)																																						
<b>IDFS (15.5% maturity in FAS) – DCO1 (25 March 2020)</b>																																								
Number of events/total number of patients (%)	106/921 (11.5)	178/915 (19.5)																																						
HR <sup>a</sup> (99.5% CI) <sup>b</sup>	0.581 (0.409, 0.816) <sup>c</sup>																																							
95% CI <sup>b,c</sup>	(0.455, 0.737)																																							
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	0.000073																																							
Patients invasive disease free at 36 months (%) <sup>f</sup> (95% CI)	85.9 (82.8, 88.4)	77.1 (73.7, 80.1)																																						
<b>OS (10.0% maturity in FAS) – DCO2 (12 July 2021)</b>																																								
Number of events/total number of patients (%)	75/921 (8)	109/915 (12)																																						
HR <sup>a</sup> (98.5% CI) <sup>b,c</sup>	0.68 (0.47, 0.97)																																							
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	0.0091																																							
Percentage (95% CI) of patients alive at 3 years <sup>f</sup>	92.8 (89.8, 94.4)	89.1 (86.7, 91.0)																																						
Percentage (95% CI) of patients alive at 4 years <sup>f</sup>	89.8 (87.2, 91.9)	86.4 (83.6, 88.7)																																						
<p><b>Principali comparatori</b></p>	<p>Vedi <b>Allegato 1</b></p>																																							
<p><b>Place in therapy</b> <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>La scheda AIFA definisce in modo molto stringente il posizionamento del farmaco.</p> <p><b>ca mammella TN precoce (adiuvante) ad alto rischio di recidiva</b> Le pazienti BRCA wt, ovvero non mutate, sono trattate con chemioterapia + pembrolizumab in neoadiuvante (+chemioterapia) e in monoterapia in adiuvante. L'utilizzo di olaparib adiuvante in fase precoce dovrebbe essere destinato alle pazienti BRCA1/2-mutate, qualora dopo chirurgia non raggiungano la risposta patologica completa. Per essere eleggibili, le pazienti devono aver ricevuto in precedenza chemioterapia (neo)adiuvante, senza includere pembrolizumab. Il problema è che per molte pazienti il dato relativo alla mutazione BRCA non è disponibile in tempi brevi e quindi iniziano chemioterapia + pembrolizumab prima di conoscere lo stato mutazionale di BRCA. Data l'efficacia e la assoluta migliore tollerabilità di olaparib nei casi mutati, l'esito del test dovrebbe essere disponibile tempestivamente, per permettere di selezionare le pazienti da avviare a sola chemioterapia neoadiuvante, senza pembrolizumab, allo scopo di poter utilizzare olaparib in caso di assenza di risposta patologica non completa.</p> <p><b>ca mammella HER2-/HR+ precoce (adiuvante) ad alto rischio di recidiva</b> In questo setting, non prova indicazione pembrolizumab. Olaparib trova indicazione sempre nelle pazienti BRCA1/2 mutate.</p>																																							

	<p>In questo setting trova indicazione anche abemaciclib, indicato in associazione alla terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva. Nelle donne in pre- o peri-menopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (con Registro AIFA).</p> <p>Place in therapy in <b>Allegato 1</b></p> <p><i>Sentito Clinico referente CRAO</i></p>
<p><b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>  <b>Legenda:</b> la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>Si stimano 4900 nuove diagnosi/annue nella Regione Veneto; di queste circa il 10% sono BRCA mutate (circa 490); di queste circa il 15-20 % ad alto rischio (4 o più linfonodi metastatici dopo chirurgia primaria o con residuo invasivo dopo chemioterapia neoadiuvante) per un totale di circa 75-100 pazienti/anno potenzialmente eleggibili a olaparib adiuvante.</p>
<p><b>Indicazioni della CTRF</b></p>	
<p>È raccomandato di eseguire sempre il test per la mutazione di BCRA in caso di carcinoma mammella HER2-negativo iniziale e ad alto rischio di recidiva, allo scopo di avviare le pazienti BRCA-mutate a terapia (neo)adiuvante con sola chemioterapia e poterle poi avviare ad olaparib adiuvante in caso di mancata risposta patologica.</p> <p>In caso di carcinoma triplo negativo (TN), la tempestività di effettuazione del test è importante per decidere a monte se utilizzare pembrolizumab in neoadiuvante. Alle pazienti BRCA wt sarà riservato pembrolizumab (associato a chemioterapia neoadiuvante + in monoterapia adiuvante), ma alle pazienti BRCA mutate la terapia neoadiuvante non dovrà contenere pembrolizumab, per poter eventualmente utilizzare olaparib in caso di mancata risposta patologica dopo intervento.</p> <p>Si evidenzia che olaparib, nei casi di carcinoma TN BRCA1/2-mutato, oltre ad essere la terapia più appropriata, è anche, ad oggi, l'opzione economicamente più vantaggiosa vs pembrolizumab.</p>	

**Allegato 1. Place in therapy**



\* presenza malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR) – vedi Registro AIFA olaparib  
 § Fase iniziale ad alto rischio di recidiva: dimensione del tumore > 1 cm, ma ≤ 2 cm di diametro con coinvolgimento linfonodale o dimensione del tumore > 2 cm di diametro indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale - vedi Registro AIFA pembrolizumab  
 \*\*se ricevuti in precedenza (qualunque setting) taxano, antraciclina e platino - vedi Registro AIFA  
 \*\*\*se ricevuti in precedenza taxano e antracicline - vedi Registro AIFA



\* presenza malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR) – vedi Registro AIFA olaparib  
 § alto rischio di recidiva è stato definito da caratteristiche cliniche e patologiche: ≥4 pALN (linfonodi ascellari positivi) o 1-3 pALN, e almeno uno dei seguenti criteri: dimensione del tumore ≥ 5 cm o grado istologico 3 - - vedi Registro AIFA abemaciclib  
 \*\*se ricevuti in precedenza (qualunque setting) taxano, antraciclina e platino - vedi Registro AIFA  
 \*\*\*se ricevuti in precedenza taxano e antracicline - vedi Registro AIFA