

## COMUNICATO STAMPA

### TUMORE ALLA MAMMELLA: OK DELLA COMMISSIONE EUROPEA PER OLAPARIB NELLA MALATTIA AVANZATA HER2-NEGATIVA CON MUTAZIONE BRCA

**Lo studio di Fase III OlympiAD ha dimostrato che olaparib riduce il rischio di progressione di malattia o morte del 42% rispetto alla chemioterapia**

**Si tratta del primo inibitore di PARP approvato da EMA per pazienti con questa patologia difficile curare e della terza indicazione approvata nell'UE per olaparib**

Milano, 16 aprile 2019 - AstraZeneca e MSD (nota come Merck & Co., Inc. negli Stati Uniti e in Canada) hanno annunciato che la Commissione Europea (CE) ha approvato olaparib come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico con mutazioni BRCA1/2 germinali (gBRCAm) e che presentano il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER) negativo. L'approvazione di olaparib arriva a seguito della pubblicazione dei dati dello studio di Fase III randomizzato in aperto OlympiAD che ha testato l'efficacia di olaparib vs. chemioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbina). Nello studio OlympiAD, olaparib ha ridotto il rischio relativo di progressione di malattia o morte del 42% rispetto alla chemioterapia.

*"I tumori al seno associati alle mutazioni BRCA1 e BRCA2" – dichiara **PierFranco Conte, Professore di Oncologia dell'Università di Padova, Direttore dell'Oncologia Medica 2 dell'Istituto Oncologico Veneto e coordinatore dello studio OLYMPIAD in Italia** – "tendono a svilupparsi in donne più giovani rispetto ai tumori non ereditari, con significativi impatti psicologici e sociali. L'approvazione europea di olaparib, già disponibile in Italia da fine febbraio grazie a un programma di uso compassionevole, offre una terapia mirata in grado di prolungare in maniera significativa il controllo della malattia per queste pazienti, senza dover ricorrere alla chemioterapia".*

*"L'approvazione europea di olaparib per il trattamento del carcinoma mammario avanzato HER2-negativo con mutazione BRCA germinale rafforza l'importanza di conoscere alla diagnosi lo stato mutazionale BRCA per permettere alle pazienti di accedere a terapie personalizzate più efficaci e con meno eventi avversi" - dichiara **Annamaria Mancuso, Presidente di Salute Donna**. "Come donna mutata, nonché come presidente di Salute Donna, continueremo ad impegnarci affinché le pazienti italiane possano beneficiare di questa arma terapeutica il prima possibile".*

La nuova indicazione di olaparib in monoterapia prevede che le pazienti siano state precedentemente trattate con antraciclina e taxano, a meno che fossero risultate non idonee per questi trattamenti. Le pazienti con carcinoma mammario sensibile al recettore ormonale (HR) devono essere andate in progressione durante o dopo una precedente terapia endocrina o essere considerate non eleggibili per la terapia endocrina.

Nello studio OlympiAD, olaparib ha fornito ai pazienti un miglioramento mediano della sopravvivenza libera da progressione statisticamente significativo di 2,8 mesi (7,0 mesi per olaparib rispetto a 4,2 mesi per la chemioterapia). I pazienti trattati con olaparib presentavano inoltre un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 52%, il doppio rispetto al braccio di chemioterapia (23%).

Questa è la terza indicazione per olaparib nell'UE e AstraZeneca e MSD stanno lavorando insieme per garantire che questo trattamento sia reso disponibile a tutti i pazienti il più presto possibile. Olaparib ha un ampio programma di sviluppo clinico, compreso lo studio di Fase III in corso OlympiA che sta testando olaparib come trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma mammario gBRCAm HER2 negativo.

OlympiAD è uno studio globale di Fase III, multicentrico, randomizzato, in aperto, di 302 pazienti, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle compresse di olaparib (300 mg due volte al giorno) rispetto alla scelta chemioterapica del medico (capecitabina, eribulina o vinorelbina); 205 pazienti sono stati randomizzati a ricevere olaparib e 97 pazienti sono stati randomizzati a ricevere la chemioterapia. I pazienti nello studio OlympiAD presentavano carcinoma mammario BRCA1- e / o BRCA2 mutato, HER2-negativo (HR-positivo o triplo negativo) e hanno ricevuto olaparib per il trattamento in setting metastatico.

Prima dell'arruolamento, tutti i pazienti sono stati trattati con antraciclina (a meno che non fosse controindicato) e con chemioterapia a base di taxani in fase neoadiuvante, adiuvante o metastatica. I pazienti con carcinoma mammario metastatico non avevano ricevuto più di due precedenti trattamenti di chemioterapia per malattia metastatica. I pazienti con carcinoma mammario HR positivo avevano ricevuto almeno una terapia endocrina (ormonale) (nel contesto adiuvante o metastatico) e avevano avuto progressione della malattia durante la terapia, a meno che non presentassero un quadro clinico per il quale la terapia endocrina fosse stata considerata inappropriata. Sono stati ammessi allo studio anche pazienti precedentemente trattati con chemioterapia al platino in ambiente neoadiuvante, adiuvante o metastatico (28% dei pazienti).

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 20\%$ ) nello studio di OlympiAD nei pazienti trattati con olaparib sono state nausea (58%), anemia (40%), affaticamento (inclusa astenia) (37%), vomito (30%), neutropenia (27%), infezione del tratto respiratorio (27%), leucopenia (25%), diarrea (21%) e mal di testa (20%). La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento nel braccio di olaparib è stata del 5% contro l'8% nel braccio chemioterapico.

#### **Note per i redattori:**

##### **Informazioni sul carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato**

Per carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico si intende il carcinoma mammario di stadio III e IV. La malattia di stadio III può anche essere indicata come carcinoma mammario localmente avanzato, mentre la malattia metastatica è la fase più avanzata del tumore al seno (stadio IV) e si verifica quando le cellule tumorali si sono diffuse oltre il sito tumorale iniziale verso altri organi del corpo all'esterno del petto. Poiché non esiste ad oggi una cura per la malattia, l'attuale obiettivo di trattamento è di ritardare il peggioramento della malattia o la morte.

Nel 2018, ci sono stati circa 2,1 milioni di nuovi casi di cancro al seno in tutto il mondo - uno su quattro casi di cancro tra le donne (24,2%). In Europa la prevalenza stimata a 5 anni del cancro al seno nel 2018 è stata di 2.054.887 casi. In Italia nel 2018 sono state registrate 52.800 nuove diagnosi. Circa il 30% delle donne a cui viene diagnosticato un carcinoma mammario in fase precoce svilupperà una malattia avanzata.

##### **Le mutazioni BRCA**

BRCA1 e BRCA2 sono geni umani che producono le proteine responsabili per la riparazione del DNA danneggiato e svolgono un ruolo importante nel mantenimento della stabilità genetica delle cellule. Quando uno di questi geni viene mutato o alterato, la rispettiva proteina non viene prodotta o è difettosa, e il danno al

DNA non può essere riparato in modo adeguato. Di conseguenza, è più probabile che le cellule sviluppino ulteriori alterazioni generiche in grado di portare al tumore.

### **Informazioni su olaparib**

Olaparib è un inibitore, first-in-class, della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) e il primo trattamento mirato che può sfruttare le carenze nelle vie di trasduzione tumorali in risposta al danno al DNA (DDR), come le mutazioni BRCA, per uccidere in modo preferenziale le cellule tumorali. Studi in vitro hanno dimostrato che la citotossicità indotta da olaparib può implicare l'inibizione dell'attività enzimatica dei PARP e l'aumento della formazione di complessi di PARP-DNA, con conseguente danno al DNA e morte delle cellule tumorali. Olaparib è stato testato in una gamma di tipi di tumore da carenza di DDR.

Olaparib, che è stato sviluppato e commercializzato congiuntamente da AstraZeneca e MSD, è approvato per la terapia del carcinoma ovarico avanzato e dall'FDA anche per il carcinoma mammario metastatico ed è stato utilizzato in oltre 20.000 pazienti in tutto il mondo. Il 26 febbraio 2019, AstraZeneca e MSD hanno annunciato che olaparib è diventato il primo inibitore di PARP a dimostrare il beneficio nel carcinoma pancreatico metastatico gBRCAm nello studio di Fase III POLO.

Olaparib presenta il programma di sviluppo di trial clinici più ampio e più avanzato di qualsiasi inibitore di PARP e AstraZeneca e MSD stanno lavorando congiuntamente per capire come può influire, in monoterapia e in combinazione, su più tumori PARP-dipendenti e in diversi tipi di cancro. Per AstraZeneca, leader nel settore, olaparib rappresenta un prodotto fondamentale nel portafoglio dei potenziali nuovi farmaci che prendono di mira i meccanismi DDR nelle cellule tumorali.

### **Informazioni sulla collaborazione strategica tra AstraZeneca e MSD in oncologia**

A luglio 2017, AstraZeneca e Merck & Co. (noto come MSD al di fuori degli Stati Uniti e del Canada) hanno annunciato una collaborazione strategica globale in oncologia per co-sviluppare e co-commercializzare olaparib, il primo PARP inibitore al mondo, e una potenziale nuova molecola, selumetinib, un inibitore MEK per più tipi di cancro. Lavorando insieme, le aziende svilupperanno olaparib e selumetinib in combinazione con altri potenziali nuovi farmaci e come monoterapie. Indipendentemente, le aziende svilupperanno olaparib e selumetinib in combinazione con i loro rispettivi farmaci PD-L1 e PD-1.

### **Informazioni su AstraZeneca in campo oncologico**

Nel settore oncologico, AstraZeneca dispone di una tradizione profondamente radicata e offre un portafoglio in rapida crescita di nuovi farmaci potenzialmente in grado di trasformare la vita dei pazienti e il futuro dell'Azienda. Con almeno sei nuovi farmaci in fase di lancio tra il 2014 e il 2020 ed un'ampia pipeline di piccole molecole e biologici in sviluppo, ci impegniamo a far progredire l'oncologia come fattore chiave di crescita per AstraZeneca focalizzata sui tumori ai polmoni, alle ovaie, alla mammella e al sangue. Oltre alle nostre capacità principali, perseguiamo attivamente partnership e investimenti innovativi che accelerano la consegna della nostra strategia, come illustrato dal nostro investimento in Acerta Pharma in ematologia.

Sfruttando la potenza delle nostre quattro piattaforme scientifiche (Immuno-Oncologia, drivers tumorali e resistenza, risposta al danno del DNA e coniugati farmaco-anticorpi) e sostenendo lo sviluppo delle combinazioni personalizzate, AstraZeneca si pone come obiettivo la ridefinizione del trattamento antitumorale e l'eliminazione, un giorno, del cancro come causa di morte.

### **Informazioni su AstraZeneca**

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale. AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo.

### **Informazioni su MSD in oncologia**

Il nostro obiettivo è tradurre le scoperte scientifiche in farmaci oncologici innovativi per aiutare le persone con il cancro in tutto il mondo. Aiutare le persone a sconfiggere il cancro ispira l'operato di MSD e il nostro impegno è di supportare l'accesso alle cure oncologiche. Come parte del nostro impegno in campo oncologico, MSD è

volta a esplorare il potenziale dei PARP inibitori e dell'immuno-oncologia con uno dei programmi di sviluppo più rapidi dell'industria farmaceutica.

### **Informazioni su MSD Italia**

MSD è la consociata italiana di Merck & Co., azienda farmaceutica multinazionale fondata oltre 125 anni fa e leader mondiale nel settore della salute, con un fatturato di circa 40 miliardi di dollari, il 18% dei quali investiti in Ricerca e Sviluppo.

L'azienda è conosciuta come MSD in tutto il mondo, ad eccezione di Stati Uniti e Canada, dove opera con il nome di Merck & Co.

Attraverso i suoi medicinali soggetti a prescrizione, i vaccini, le terapie biologiche e i prodotti per la salute animale, MSD opera in oltre 140 Paesi con quasi 70.000 dipendenti, fornendo soluzioni innovative in campo sanitario, impegnandosi nell'aumentare l'accesso alle cure sanitarie attraverso politiche, programmi e partnership mirate.

MSD è orgogliosa del suo impegno nella Responsabilità Sociale dove arriva ad erogare ogni anno 1,8 miliardi di dollari. Testimonianza di questo impegno sono i tre Premi Nobel per la Medicina assegnati a ricercatori MSD, l'ultimo dei quali, nel 2015, al Prof. William C. Campbell per la scoperta dell'ivermectina, la molecola per la cura per della cecità fluviale (oncocercosi).

La scoperta del Prof. Campbell ha dato vita, nel 1987, al "Mectizan Donation Programme", la più grande partnership pubblico-privato per l'eradicazione della cecità fluviale a livello globale. A partire dal 1987, MSD distribuisce gratuitamente il farmaco a tutti coloro che ne hanno bisogno, per un valore superiore ai 5 miliardi di dollari.

Inoltre, MSD è attualmente in contatto diretto con l'OMS, MSF e altre organizzazioni internazionali a fronte dei nuovi casi di Ebola Zaire riportati nella Repubblica Democratica del Congo. Siamo pronti ad inviare il nostro vaccino per Ebola Zaire, V920 (rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP, vivo attenuato) non appena siano state completate le procedure di approvazione in corso.

In Italia, MSD è presente da 60 anni, con circa 1.000 dipendenti e forti investimenti in Ricerca, non solo per studi clinici condotti nel Paese (oltre 130 con quasi 1.000 centri e 6.000 pazienti coinvolti), ma anche per iniziative a sostegno della ricerca indipendente e dei giovani (oltre 40 milioni di dollari in erogazioni liberali).

Per informazioni

#### **AstraZeneca**

Ilaria Piuzzi

M: +39 340 9420016

[ilaria.piuzzi@astrazeneca.com](mailto:ilaria.piuzzi@astrazeneca.com)

#### **MSD Italia**

Emanuela Tanini

M: +39 335 652 4938

[emanuela\\_tanini@merck.com](mailto:emanuela_tanini@merck.com)