

ASCO 2016 - Olaparib: gli ultimi dati suggeriscono un potenziale vantaggio in termini di sopravvivenza globale nelle pazienti con tumore ovarico platino-sensibile

Presentati i risultati di una analisi *ad interim* dello Studio 19 che hanno messo in luce come olaparib possa portare a una riduzione del 27% del rischio di morte rispetto al placebo.

Olaparib è un inibitore innovativo di poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) che sfrutta il deficit di riparo dei danni al DNA del tumore con mutazione BRCA per uccidere le cellule tumorali.

09/06/2016 - AstraZeneca ha presentato i risultati di una terza analisi *ad interim* dello Studio 19 che evidenziano un miglioramento in termini di sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti con tumore ovarico con mutazione BRCA, che ricevono una terapia di mantenimento con olaparib a seguito di una chemioterapia a base di platino. Ciò rappresenta un endpoint secondario del trial. Questi risultati supportano i vantaggi riportati in precedenza da olaparib nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a placebo, che costituisce l'endpoint primario del trial.

Nella popolazione complessiva dello studio, è stata osservata una riduzione del 27% del rischio di morte rispetto al placebo (HR 0.73, 95% CI 0.55–0.96, p nominale=0,02483; OS mediana 29.8 rispetto a 27.8 mesi), con una maggiore riduzione del rischio di decesso del 38% rispetto al placebo osservato nelle pazienti con mutazioni BRCA1/2 (BRCAm) (HR 0.62, 95% CI 0.41–0.94, p nominale=0,02480; 34.9 rispetto a 30.2 mesi)¹.

Dato che questa è stata la terza analisi di sopravvivenza, i valori p nominali non hanno soddisfatto il criterio di significatività statistica e pertanto l'effetto del trattamento osservato in termini di sopravvivenza globale può essere considerato solamente descrittivo. Alcune pazienti continuano a beneficiare della terapia di mantenimento con olaparib e il 15% delle pazienti con mutazioni BRCA assumono olaparib da più di cinque anni².

Jonathan Ledermann, direttore del Cancer Research UK & UCL Cancer Trials Centre e autore principale dello Studio 19, ha affermato: "Questi risultati sono estremamente incoraggianti. I dati mostrano che alcune pazienti con tumore ovarico beneficiano di questo trattamento da più di 5 anni. Ciò rappresenta un fatto importante per pazienti con opzioni di trattamento limitate".

L'aggiornamento dello Studio 19, presentato al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago, si basa su una maturità dei dati del 77%, condotto dopo un follow-up totale di più di cinque anni, con altri tre anni di follow-up dalla precedente analisi. Sono state condotte due analisi *ad interim* sull'OS dello Studio 19, ad una maturità dei dati del 38% (HR 0.94, 95% CI 0.63–1.39, p=0.75) e ad una maturità dei dati del 58% (HR 0.88, 95% CI 0.64–1.21, p=0.44) sulla popolazione complessiva del trial^{2,3}.

Sean Bohan, Vice Direttore Esecutivo dell'Unità Globale di Sviluppo dei Farmaci e Direttore Medico di AstraZeneca ha affermato: "Questi risultati testimoniano il valore del meccanismo di azione di olaparib e la potenziale rilevanza mirata alla risposta dei danni al DNA (DDR - DNA damage response), rafforzando il nostro impegno ad esplorare l'intero potenziale dei trattamenti mirati alla DDR in una certa gamma di tumori".

Questo aggiornamento supporta i risultati precedentemente presentati sull'endpoint primario del trial inerente la sopravvivenza libera da progressione (PFS), che hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo (HR 0.35, 95% CI 0.25–0.49, $p < 0.0001$), con il maggior effetto riscontrato sul sottogruppo di pazienti con mutazioni BRCA (HR 0.18, 95% CI 0.10–0.31, $p < 0.0001$)². Con la terapia di mantenimento con olaparib è stato inoltre osservato un notevole miglioramento nel tempo alla prima terapia successiva o al decesso (TFST, time to first subsequent therapy or death) (HR 0.32, 95% CI 0.22–0.48, $p < 0.00001$) e nel tempo alla seconda terapia successiva o al decesso (TSST, time to second subsequent therapy or death) (HR 0.41, 95% CI 0.28–0.62, $p < 0.00001$) rispetto al placebo, coerentemente con i dati precedentemente riportati su TSTS e TSST².

Non è stata riscontrata alcuna modifica in termini di profilo di sicurezza complessivo e non sono stati riportati nuovi segnali di sicurezza per le pazienti in cura sin dalla precedente analisi di sicurezza. Sono stati riportati eventi avversi gravi in 25 (18%) dei 136 pazienti del gruppo olaparib e su 11 (9%) dei 128 pazienti nel gruppo placebo. L'evento avverso grave più comune è stato una piccola ostruzione intestinale (due [1%] pazienti nel gruppo olaparib e tre [2%] nel gruppo placebo)². Gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati per due anni o più sono stati nausea (olaparib: 24 pazienti [75%] vs placebo: 2 pazienti [40%]), affaticamento (18 [56%] vs 2 [40%]), costipazione (12 [38%] vs 1 [20%]) e vomito (12 [38%] vs 0). Questi risultati sulla sicurezza a lungo termine risultano coerenti con i precedenti dati di sicurezza dello Studio 19 e di altri studi clinici con olaparib in monoterapia.

Olaparib è il fondamento della linea, leader nel settore di AstraZeneca, dei potenziali farmaci nello sviluppo di meccanismi di risposta ai danni al DNA (DDR - DNA damage response) nelle cellule tumorali. DDR è un termine che descrive una rete di percorsi cellulari che minimizzano l'impatto giornaliero del danno al DNA. Attualmente, è risaputo che molti tumori presentano difetti nei percorsi DDR, che li rendono dipendenti e quindi altamente sensibili all'inibizione delle vie DDR restanti. Mirare le carenze DDR per uccidere le cellule tumorali, minimizzando al contempo l'impatto sulle cellule normali, significa poter ottenere potenzialmente terapie più selettive e meglio tollerate rispetto alla chemioterapia, che potrebbero migliorare la sopravvivenza in caso di tumori multipli. AstraZeneca sta sviluppando un'ampia pipeline di composti che vanno a influire sui percorsi molecolari attraverso il sistema DDR. E' attualmente in corso un vasto programma di trial clinici di Fase III incentrato sulle pazienti con tumore ovarico con mutazioni BRCA (SOLO). Sono inoltre attualmente in corso studi di Fase II e III su tumore al seno, tumore del pancreas e tumore alla prostata^{4,5,6,7}.

NOTE PER I REDATTORI

Studio 19

Lo Studio 19 è un trial di Fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, incentrato sulla valutazione dell'efficacia e della sicurezza di olaparib rispetto al placebo nelle pazienti con tumore ovarico sieroso, recidivo e di alto grado e condotto in 82 centri in 16 Paesi. Le pazienti hanno ricevuto una monoterapia orale di mantenimento a base di olaparib, con una dose di 400 mg bid (capsule, prodotte da AstraZeneca) o il placebo. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, a condizione che le tossicità fossero gestibili. L'endpoint primario è stata la sopravvivenza libera da progressione. Sono stati inoltre valutati i seguenti elementi: sopravvivenza globale, sicurezza, tollerabilità, TFST e TSST.

Olaparib

Olaparib è un inibitore innovativo di poli ADP-ribosio polimerasi (PARP), di prima classe e somministrato oralmente, che sfrutta le carenze del percorso DDR del tumore per uccidere le cellule tumorali. Olaparib è il primo inibitore di PARP ad essere stato approvato dalle autorità di regolamentazione europee e statunitensi per il trattamento di donne con tumore ovarico con mutazioni BRCA.

AstraZeneca nel tumore ovarico

A livello mondiale, il carcinoma ovarico è il 7° tumore comunemente diagnosticato⁸ e l'8° causa più comune di morte tumorale nelle donne.⁹ Il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è maggiore nelle donne che presentano anomalie genetiche ereditarie, tra cui le mutazioni BRCA. AstraZeneca è impegnata nel continuo ampliamento del proprio portfolio di ricerca e sviluppo (R&D) per il tumore ovarico, con una specifica attenzione su un miglior trattamento per tutte le pazienti e sullo sviluppo di terapie mirate per quelle pazienti affette da specifiche mutazioni genetiche, come ad esempio quella BRCA.

AstraZeneca in oncologia

AstraZeneca dispone di un patrimonio nel settore oncologico profondamente radicato ed offre un portafoglio in rapida crescita di nuovi farmaci potenzialmente in grado di trasformare la vita dei pazienti e il futuro della Società. Con almeno 6 farmaci in fase di lancio tra il 2014 e il 2020 ed un'ampia pipeline di piccole molecole e biologici in sviluppo, il nostro obiettivo consiste nel trasformare la Nuova Oncologia in una delle sei Piattaforme di crescita di AstraZeneca incentrata su tumori a polmoni, ovaie, seno e sangue. Oltre alle nostre competenze essenziali, ci impegniamo attivamente nella creazione di partnership innovative e investimenti che accelerano l'implementazione della nostra strategia, come dimostrato dal nostro investimento in Acerta Pharma nel settore dell'ematologia.

Sfruttando la potenza delle nostre quattro piattaforme scientifiche (immuno-oncologia, motori genetici del cancro e resistenza, risposta ai danni del DNA e coniugati anticorpi) e sostenendo lo sviluppo delle combinazioni personali, AstraZeneca si pone come obiettivo la ridefinizione del trattamento antitumorale e l'eliminazione, un giorno, del cancro come causa di morte.

Riferimenti bibliografici

¹ Ledermann J et al. Presentato in occasione della riunione annuale dell'American Society of Clinical Oncology, Chicago; 3-7 giugno 2016. Abstract disponibile all'indirizzo:

http://abstract.asco.org/176/AbstView_176_166142.html Accesso giugno 2016.

² Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861.

³ Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-1392.

⁴ National Institutes of Health. Assessment of the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. (OlympiAD) Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622> Ultimo accesso giugno 2016.

⁵ National Institutes of Health. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients With Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA) Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823> Ultimo accesso giugno 2016.

⁶ Mateo J et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-1708.

⁷ National Institutes of Health. Efficacy and Safety Study of Olaparib in Combination With Paclitaxel to Treat Advanced Gastric Cancer. Disponibile su: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01924533> Ultimo accesso giugno 2016.

⁸ Cancer Research UK. Ovarian cancer incidence statistics. Disponibile su:

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/incidence/uk-ovarian-cancer-incidence-statistics>. Ultimo accesso giugno 2016.

⁹ Cancer Research UK. Ovarian cancer mortality statistics. Disponibile su:

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/mortality/> Last accessed June 2016.

CONTATTI PER LA STAMPA

AstraZeneca Italia

Gianluca Sacchetti - 02 9801.4560 - gianluca.sacchetti@astrazeneca.com

Edelman Healthcare

Antonello Chieca - 02 63116.209 - 348 3001214 - antonello.chieca@edelman.com

Elena Mauro - 02 63116.298 – 337 1076469 - elena.mauro@edelman.com