

***OLAPARIB RIDUCE SIGNIFICATIVAMENTE IL RISCHIO
DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA O DI MORTE
NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO
METASTATICO BRCA MUTATO***

Le compresse di olaparib hanno ridotto del 42% il rischio di progressione della malattia o di morte

OlympiAD è stato il primo trial positivo di Fase III ad aver valutato l'efficacia e la sicurezza di un inibitore della PARP al di fuori del carcinoma ovarico

Il profilo di sicurezza si è dimostrato in linea con i precedenti studi su olaparib

Milano, 06-06-2017 – In occasione dell'incontro annuale dell'ASCO 2017 a Chicago, durante la Sessione plenaria, AstraZeneca ha presentato i risultati positivi del proprio trial di Fase III OlympiAD, che ha dimostrato un miglioramento staticamente significativo e clinicamente rilevante nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) per le pazienti trattate con compresse di *olaparib* (300 mg due volte al giorno), rispetto al trattamento con chemioterapia basata sullo standard di cura scelta dal medico. Oltre ad aver raggiunto il proprio endpoint primario relativo alla PFS misurata con valutazione Blinded Independent Central Review (BICR, riesame centrale indipendente in cieco), il trial ha dimostrato che le pazienti trattate con *olaparib* hanno mostrato una riduzione del 42% nel rischio di progressione della malattia o di morte (hazard ratio 0,58; CI 95% 0,43,0,80; p=0,0009; mediana 7,0 vs 4,2 mesi) rispetto a quelle che avevano ricevuto la chemioterapia (capecitabina, vinorelbina, eribulina).

Inoltre, lo studio è stato selezionato per l'incontro "Best of ASCO", sottolineando l'importanza di tali risultati per le pazienti e la comunità clinica.

Pierfranco Conte, Professore di Oncologia dell'Università di Padova, Direttore della Divisione Medica Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto e Principal Investigator Italiano dello studio, ha dichiarato: "I dati dello studio di fase III OlympiAD presentati all'ASCO 2017, dimostrano il vantaggio di olaparib come trattamento orale in alternativa alla chemioterapia, nel ritardare la progressione del carcinoma mammario con mutazione BRCA in un setting di pazienti con poche alternative terapeutiche a disposizione."

Sean Bohan, Vice Presidente Esecutivo, Global Medicines Development e Chief Medical Officer di AstraZeneca, ha affermato: "I risultati di OlympiAD condivisi oggi segnano per la prima volta il beneficio che una terapia mirata può offrire rispetto all'attuale standard di cura per le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2 negativo, positivo alla mutazione germinale BRCA. Questa terapia rappresenta inoltre un'importante

Comunicato stampa

pietra miliare per *olaparib*, in quanto si tratta del primo studio di Fase III in cui un inibitore della PARP abbia mostrato un vantaggio significativo per le pazienti al di fuori del carcinoma ovarico.”

Le pazienti del trial presentavano carcinoma mammario positivo alla mutazione BRCA1 o BRCA2 nella linea germinale, HER2 negativo, e stavano ricevendo il trattamento dello studio come prima, seconda o terza linea di terapia per la malattia metastatica. Prima di essere arruolate nello studio, le pazienti erano state preventivamente trattate con un'antraciclina (se non controindicata) e un taxano, e le pazienti positive ai recettori ormonali erano state sottoposte ad almeno una terapia endocrina oppure non erano idonee alla terapia endocrina.ⁱ

Gli endpoint secondari hanno dimostrato un incremento statisticamente significativo del tempo trascorso prima della seconda progressione o della morte (PFS2) nel braccio *olaparib* del trial, rispetto alle pazienti trattate con chemioterapia (rapporto di rischio 0,57 IC 95%: 0,40, 0,83).ⁱ Inoltre, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è più che raddoppiato, con il 59,9% delle pazienti del braccio *olaparib* del trial che mostrava segni di risposta al trattamento, rispetto al 28,8% delle pazienti trattate con chemioterapia.

Un riesame dei dati di sicurezza di *olaparib* dal trial OlympiAD ha confermato che il profilo di sicurezza complessivo è coerente con gli studi precedentemente condotti su *olaparib*. Nel braccio *olaparib* vi è stata un'incidenza inferiore di eventi avversi di grado ≥ 3 rispetto al braccio PCC (rispettivamente 36,6% vs 50,5%). Nel braccio *olaparib* vi è stata un numero minore di pazienti che hanno interrotto il trattamento oggetto di studio rispetto al braccio PCC (rispettivamente 4,9% vs 7,7%).

– FINE –

NOTE PER I REDATTORI

Informazioni su OlympiAD

OlympiAD è un trial randomizzato, in aperto, multicentrico, di Fase III, che valuta l'efficacia e la sicurezza di *olaparib* (comprese da 300 mg, due volte al giorno) rispetto alla chemioterapia scelta dal medico (capecitabina, vinorelbina, eribuline) in 302 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo, con mutazioni BRCA1 o BRCA2 nella linea germinale, di cui si prevede o sospetta l'effetto deleterio. Lo studio internazionale è stato condotto in 19 Paesi in Europa, Asia, Nord America e Sud America.

All'interno della popolazione di pazienti idonee, vi è stato un rapporto 1:1 tra le pazienti con carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) e quelle positive ai recettori ormonali (ER+ e/o PR+).

L'endpoint primario del trial era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) misurata con valutazione Blinded Independent Central Review (BICR, riesame centrale indipendente in cieco). Gli endpoint secondari includevano il tempo di sopravvivenza globale (OS), il tempo trascorso prima della seconda progressione o della morte (PFS2), il tasso di risposta obiettiva (ORR), e l'effetto sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL).ⁱ

Informazioni su *olaparib*

Olaparib è un inibitore orale della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) innovativo e first-in-class che può sfruttare le carenze nelle vie di trasduzione tumorali in risposta al danno genotossico (DDR) per uccidere in modo preferenziale le cellule tumorali. *Olaparib* è alla

Comunicato stampa

base del portfolio AstraZeneca leader del settore di composti mirati ai meccanismi di risposta al danno genotossico (DDR) nelle cellule tumorali.

Olaparib è attualmente approvato dalle autorità normative sanitarie dell'Unione Europea come monoterapia per la terapia di mantenimento delle pazienti adulte con carcinoma sieroso di alto grado ovarico epiteliale, delle tube di falloppio o peritoneale primitivo, recidivante, platino-sensibile, con mutazione BRCA (cellule germinali e/o somatiche), che rispondono (in modo completo o parziale) alla chemioterapia a base di platino.ⁱⁱ Inoltre è approvato negli USA come monoterapia nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, con mutazione BRCA nella linea germinale con effetto deleterio o sospetto di effetto deleterio (come rilevato da un test della FDA), che sono state curate con tre o più cicli precedenti di chemioterapia.ⁱⁱⁱ

Olaparib è attualmente oggetto di indagine di un altro studio di Fase III sul carcinoma mammario non metastatico, chiamato OLYMPIA. Questo studio è ancora aperto e sta reclutando pazienti a livello internazionale.

Informazioni sul carcinoma mammario metastatico

Circa una donna su otto riceverà una diagnosi di carcinoma mammario negli USA.^{iv} Tra queste pazienti, circa un terzo avrà una diagnosi o subirà una progressione allo stadio metastatico della malattia.^v Nonostante le opzioni di trattamento durante gli ultimi tre decenni, attualmente non esiste una cura per le pazienti a cui viene diagnosticato il carcinoma mammario metastatico. Pertanto, il principale scopo del trattamento è rallentare la progressione della malattia per il lasso di tempo più lungo possibile, migliorando o almeno mantenendo la qualità della vita della paziente.

Informazioni sulle mutazioni BRCA nella linea germinale

BRCA1 e BRCA2 sono geni 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.^{vi}

Mutazioni specifiche ereditarie di BRCA1 e BRCA2 incrementano nelle donne il rischio di carcinoma mammario e ovarico, tra gli altri. Insieme, le mutazioni di BRCA1 e BRCA2 rappresentano dal 20 al 25% circa dei carcinomi mammari ereditari^{vii} e dal 5 al 10% circa di tutti i carcinomi mammari^{viii}. Inoltre, le mutazioni di BRCA1 e BRCA2 rappresentano circa il 15% dei carcinomi ovarici complessivi. I carcinomi mammari e ovarici associati alle mutazioni di BRCA1 e BRCA2 tendono a svilupparsi in giovane età rispetto alle loro controparti non ereditarie.

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. Nel 2015 ha investito in R&S 5,6 miliardi di dollari pari a circa il 23% del proprio fatturato globale. In Italia AZ ha in corso 91 studi clinici che coinvolgono

Comunicato stampa

oltre 800 centri di ricerca e oltre 19 mila pazienti (dato a dic 2016). Maggiori informazioni su: <http://www.astrazeneca.it>

Contatti Ufficio Stampa

AstraZeneca Italia – Ilaria PiuZZi T: +39 340 9420016 ilaria.piuZZi@astrazeneca.com

APCO Worldwide – Rossella Carrara T: +39 349 7668005 rcarrara@apcworldwide.com

APCO Worldwide – Valentina Del Prete T: +39 342 9282237
vdelprete@apcworldwide.com

APCO Worldwide – Eugenia Isoletti T: +39 366 4527515 eisoletti@apcworldwide.com

ⁱ Robson M., Im SA., Senkus E., et al, OlympiAD: Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm), Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago; June 2-6, 2017. http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_186720.html. Last accessed June 2017

ⁱⁱ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP summary of positive opinion for Lynparza. Disponibile su http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003726/WC500176336.pdf. Ultimo accesso aprile 2017.

ⁱⁱⁱ US Food and Drug Administration (FDA). Lynparza Highlights of Prescribing Information. Disponibile su: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206162lbl.pdf Ultimo accesso aprile 2017.

^{iv} National Cancer Institute. Breast Cancer Fact Sheet. Available at: <https://www.cancer.gov/types/breast/risk-fact-sheet> Last accessed April 2017.

^v Dr Joyce O'Shaughnessy; Extending Survival with Chemotherapy in MBC" The Oncologist 2005;10

^{vi} NCI website – BRCA Fact-sheet ... <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>

^{vii} Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? Breast Cancer Research 1999; 1(1):14–17.

^{viii} Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. Human Genetics 2008; 124(1):31–42.