

COMUNICATO STAMPA

CARCINOMA OVARICO AVANZATO: OLAPARIB APPROVATO IN EUROPA PER IL TRATTAMENTO IN PRIMA LINEA DELLE PAZIENTI CON MUTAZIONE BRCA

Nello studio di Fase III SOLO-1, olaparib riduce il rischio di progressione o morte del 70% rispetto a placebo dopo chemioterapia standard di prima linea a base di platino

Olaparib, sviluppato da AstraZeneca e MSD, è l'unico inibitore di PARP approvato nell'Unione Europea per questa indicazione

Milano, 20 giugno 2019 - La Commissione Europea ha approvato olaparib come trattamento di mantenimento in prima linea per le pazienti con tumore ovarico avanzato che presentano una mutazione del gene BRCA.

Olaparib ha ricevuto l'approvazione per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con tumore ovarico avanzato (stadio III e IV) epiteliale di grado elevato o con tumore delle tube di Falloppio o primitivo del peritoneo che presentano una mutazione di BRCA1 o BRCA2 (germinale e/o somatica) e che hanno mostrato una risposta completa o parziale dopo chemioterapia standard di prima linea a base di platino.

*"Attualmente, il 70% delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato va incontro a recidiva entro tre anni – afferma la **Prof.ssa Nicoletta Colombo, Direttore del Programma di Ginecologia Oncologica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano** -. I risultati dello studio SOLO-1, presentati nel corso del più recente Congresso della European Society for Medical Oncology e pubblicati sulla prestigiosa rivista 'New England Journal of Medicine', hanno evidenziato come un trattamento di mantenimento con olaparib riduca la percentuale di recidive nelle pazienti con tumore ovarico BRCA mutato: con questo trattamento mirato il 60% delle pazienti è libera da malattia a tre anni. Alla luce di questi importanti risultati e dell'approvazione europea, il mio auspicio è che l'esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi diventi una realtà per tutte le pazienti con carcinoma ovarico affinché possano beneficiare di questa nuova importante arma terapeutica".*

L'approvazione della Commissione Europea si basa sui dati dello studio di Fase III SOLO-1 che ha valutato olaparib come monoterapia di mantenimento paragonato a placebo nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato e con mutazione BRCA che avevano già ricevuto una chemioterapia di prima linea a base di platino. I risultati dello studio, presentati a ottobre 2018, hanno mostrato che, a un follow up di 40.7 mesi, la progressione mediana delle pazienti trattate con olaparib non era stata ancora raggiunta, rispetto ai 13,8 mesi registrati per il braccio trattato con placebo (HR 0.30 [95% CI, 0.23-0.41], $p < 0.001$).

Si tratta della terza indicazione per olaparib nell'Unione Europea. AstraZeneca e MSD stanno valutando ulteriori studi sul carcinoma ovarico, tra cui il trial di Fase III PAOLA-1, olaparib in combinazione con bevacizumab come trattamento di mantenimento di prima linea per le pazienti con carcinoma ovarico avanzato (stadio IIIB-IV) di nuova diagnosi di alto grado epiteliale, indipendentemente dalla mutazione di BRCA.

NOTE PER I REDATTORI

Lo studio SOLO-1

SOLO-1 è uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di olaparib in compresse (300mg due volte al giorno) come monoterapia di mantenimento rispetto a placebo nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato e mutazione BRCA dopo chemioterapia di prima linea a base di platino. Nello studio sono state randomizzate 391 pazienti con una deleteria o sospetta mutazione germinale o somatica di BRCA1 o BRCA2, in risposta clinica completa o parziale dopo chemioterapia a base di platino.

Le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere olaparib o placebo per due anni o fino alla progressione di malattia. Le pazienti con risposta parziale a due anni hanno potuto continuare la terapia a discrezione del ricercatore. Endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e gli endpoint chiave secondari comprendevano il tempo alla seconda progressione di malattia o morte, il tempo del primo trattamento successivo e la sopravvivenza globale. I risultati sono stati presentati il 21 ottobre 2018 al Simposio presidenziale del Congresso ESMO (European Society for Medical Oncology) a Monaco (Germania) e sono stati pubblicati contemporaneamente online su *The New England Journal of Medicine*. Il profilo di sicurezza dello studio SOLO-1 è risultato in linea con quello osservato nei trial clinici precedenti. Gli eventi avversi più comuni (AEs) $\geq 20\%$ erano nausea (77%), fatigue (63%), vomito (40%), anemia (39%) e diarrea (34%). I più frequenti eventi avversi di grado ≥ 3 erano anemia (22%) e neutropenia (9%). Circa il 71% delle pazienti trattate con olaparib ha mantenuto la dose iniziale raccomandata. Inoltre, l'88% delle pazienti che ricevevano olaparib hanno continuato il trattamento senza interruzione a causa di eventi avversi.

Il carcinoma ovarico

Il carcinoma ovarico è una delle principali cause di morte per cancro nelle donne di tutto il mondo, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 19%.¹ Nel 2018, sono stati diagnosticati quasi 300.000 nuovi casi e circa 185.000 decessi.² Per il carcinoma ovarico avanzato di nuova diagnosi, lo scopo principale del trattamento è ritardare la progressione della malattia il più a lungo possibile e mantenere la qualità della vita del paziente con l'intento di ottenere una remissione completa o la cura definitiva.^{3,4,5,6}

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 è attualmente approvato in oltre 60 paesi, compresi quelli dell'UE, per il trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivato con platino, indipendentemente dallo stato di BRCA. È approvato negli Stati

Uniti, in Canada, in Brasile e ora nell'UE come trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico avanzato e con mutazione del gene BRCA (BRCAm) in seguito alla risposta alla chemioterapia a base di platino. È anche approvato in quasi 40 paesi per carcinoma mammario metastatico BRCAm HER2-negativo precedentemente trattato con chemioterapia. Sono in corso revisioni normative in altre giurisdizioni sia per il carcinoma ovarico che per il carcinoma mammario.

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 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 (rVSVΔG-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).

Riferimenti

1. American Cancer Society. Survival Rates for Ovarian Cancer, by Stage. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed: March 2019.
2. Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>.
3. Moore K et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. Presented at ESMO October 2018.
3. Raja, F. A., Chopra, N. & Ledermann, J. A. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 23 Suppl 10, x118-127 (2012).
4. NHS Choices, Ovarian Cancer Accessed <https://www.nhs.uk/conditions/ovarian-cancer/treatment/> in September 2018.
5. Ledermann et al. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice.

Per informazioni

AstraZeneca

Ilaria Piuze

M: +39 340 9420016

ilaria.piuze@astrazeneca.com

MSD Italia

Emanuela Tanini

M: +39 335 652 4938

emanuela_tanini@merck.com