**COMUNICATO STAMPA**

**I dati aggiornati di due studi sulla molecola capostipite dei PARP inibitori presentati al Congresso ESMO a Parigi**

**TUMORE DELL’OVAIO: LA TERAPIA MIRATA MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA**

**DUE PAZIENTI SU TRE SONO VIVE A PIÙ DI 5 ANNI**

***Il follow-up a 5 anni dello studio di fase III PAOLA-1 ha mostrato come olaparib più bevacizumab abbia prolungato significativamente la sopravvivenza con il 65,5% delle pazienti vivo a 5 anni rispetto al 48,4% con bevacizumab e placebo***

***Lo studio di Fase III SOLO-1 ha dimostrato che il 67% delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato con mutazioni BRCA trattate con olaparib era vivo a 7 anni rispetto al 47% con placebo***

*Parigi, 10 settembre 2022* – Migliora la sopravvivenza a lungo termine delle pazienti colpite da tumore dell’ovaio in fase avanzata. Ogni anno, in Italia, sono 5200 le nuove diagnosi. La sopravvivenza a 5 anni è ancora bassa, pari al 43%, anche perché troppe donne, circa l’80%, scoprono la malattia in fase avanzata. Inoltre, in questa patologia, mancano efficaci strumenti di screening. Oggi però vi sono terapie mirate. In presenza di specifiche mutazioni genetiche, questa neoplasia può essere trattata con una terapia mirata, olaparib, capostipite della classe dei PARP inibitori, in grado di tenere sotto controllo la malattia e di cambiare la pratica clinica, grazie agli ottimi risultati evidenziati negli studi scientifici presentati al Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), in corso a Parigi. I risultati positivi del follow-up a lungo termine degli studi di Fase III PAOLA-1 (Abstract # LBA29) e SOLO-1 (Abstract # 517O) hanno mostrato significativi miglioramenti clinici nella sopravvivenza globale e nella sopravvivenza libera da progressione con olaparib in combinazione con bevacizumab, un farmaco antiangiogenico, per le pazienti positive al deficit di ricombinazione omologa (HRD), rispetto a bevacizumab, e con olaparib in monoterapia, per le pazienti con mutazioni BRCA, rispetto a placebo. Entrambi gli studi, che sono stati condotti in pazienti con nuova diagnosi di tumore ovarico avanzato selezionate tramite biomarcatori, nel setting di mantenimento in prima linea hanno inoltre dimostrato un profilo di sicurezza coerente con i risultati precedenti. I risultati dello studio SOLO-1 sono stati pubblicati sul Journal of Clinical Oncology.

Il carcinoma ovarico è uno dei tumori ginecologici più comuni, con la prognosi peggiore e il tasso più elevato di mortalità. Più di due terzi delle pazienti presenta malattia avanzata alla diagnosi e circa il 90-60% di queste muore entro cinque anni. Una donna su cinque con carcinoma ovarico avanzato presenta una mutazione BRCA, e circa la metà è affetta da tumori HRD positivi (che comprendono i tumori con una mutazione BRCA).

“Storicamente il tasso di sopravvivenza a cinque anni delle pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico avanzato è del 10-40% - afferma **Saverio Cinieri**, Presidente AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) -. Ottenere la sopravvivenza a lungo termine in queste donne è cruciale, perché il setting di prima linea offre il maggior potenziale per influire sulla sopravvivenza. Sono molto importanti i dati aggiornati degli studi PAOLA-1 e SOLO-1, con due pazienti su tre vive. Il difetto di ricombinazione omologa (HRD) rappresenta un ‘errore’ nel meccanismo del riparo della doppia elica del DNA, presente in circa il 50% dei casi. I risultati dei due studi sottolineano ulteriormente l’importanza, al momento della diagnosi, del test HRD, che consente di individuare anche le mutazioni BRCA, per tutte le pazienti con carcinoma ovarico avanzato. Le deficienze di ricombinazione omologa infatti definiscono un sottogruppo di carcinoma ovarico e comprendono un’ampia gamma di anormalità genetiche, incluse le mutazioni BRCA. Il test HRD deve costituire il primo step di un approccio di medicina di precisione per definire la miglior terapia. Ci auguriamo che sia rimborsato quanto prima nel nostro Paese, perché è fondamentale per la selezione delle pazienti che possano beneficiare del trattamento di prima linea personalizzato con la terapia mirata”.

“Circa Il 70% delle donne con malattia avanzata va incontro a recidiva entro due anni – spiega **Nicoletta Colombo**, Direttore del Programma di Ginecologia Oncologica dell’Istituto Europeo di Oncologia di Milano e Professore Associato all’Università Milano-Bicocca -. Il trattamento mirato nel setting di mantenimento di prima linea è fondamentale per aiutarle a vivere più a lungo, ritardando la progressione della malattia*.* I risultati a cinque anni dello studio PAOLA-1 dimostrano che il 65,5% delle pazienti HRD positive, trattate con olaparib in combinazione con bevacizumab, è vivo a cinque anni rispetto al 48,4% con bevacizumab da solo. La combinazione ha ridotto il rischio di morte del 38%, confermando ulteriormente il beneficio clinicamente significativo di sopravvivenza a lungo termine. Inoltre, l’aggiunta di olaparib ha portato la sopravvivenza libera da progressione a una mediana di quasi 4 anni, cioè a 46,8 mesi rispetto a 17,6 con bevacizumab da solo”.

“I risultati a lungo termine dello studio SOLO-1, nel carcinoma ovarico avanzato con mutazione BRCA, confermano che il beneficio di olaparib in monoterapianel setting di mantenimento di prima linea si estende ben oltre il limite massimo di trattamento di 2 anni continuando a produrre un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza globale per più di sette anni – sottolinea **Domenica Lorusso**, Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia e Responsabile Programmazione Ricerca Clinica della Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli di Roma -. Olaparib ha ridotto il rischio di morte del 45% e, a sette anni, il 67% delle donne era vivo rispetto al 47% con placebo. Inoltre, il tempo medio alla prima terapia successiva era di 64 mesi con olaparib rispetto a 15,1mesi con placebo. Questi dati ci permettono di affermare che oggi, per alcune pazienti con tumore ovarico avanzato, la guarigione è possibile”.

**Risultati aggiornati dello studio di Fase III PAOLA-1**

I risultati aggiornati dello studio di Fase III PAOLA-1 dimostrano che olaparib più bevacizumab ha innalzato la sopravvivenza globale mediana a 56,5 mesi rispetto a 51,6 mesi con bevacizumab da solo, nelle pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico avanzato, indipendentemente dallo stato di HRD. L’aumento non è stato statisticamente significativo.

Nelle pazienti HRD positive, olaparib più bevacizumab ha offerto un miglioramento clinicamente significativo di sopravvivenza globale, riducendo il rischio di morte del 38% rispetto a bevacizumab (sulla base di un rapporto di rischio di 0,62; intervallo di confidenza al 95% 0,45-0,85) nonostante PAOLA-1 avesse il 30% delle pazienti in stadio IV. Il 65,5% delle pazienti trattate con olaparib più bevacizumab è tuttora vivo a cinque anni rispetto al 48,4% di quelle trattate con bevacizumab da solo. Olaparib più bevacizumab ha inoltre migliorato la PFS mediana di quasi quattro anni (46,8 mesi) rispetto a 17,6 mesi con bevacizumab più placebo e il 46,1% delle pazienti trattate con olaparib e bevacizumab rimane libero da progressione a cinque anni rispetto al 19,2% delle pazienti trattate con bevacizumab da solo. Il profilo di sicurezza e tollerabilità di olaparib in questo studio è rimasto in linea con quanto osservato negli studi precedenti, senza nuovi segnali di sicurezza.

**Risultati aggiornati dello studio di Fase III SOLO-1**

I risultati aggiornati dello studio di Fase III SOLO-1 dimostrano che olaparib ha offerto un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto al placebo nelle pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico avanzato con mutazione BRCA (BRCAm), riducendo il rischio di morte del 45% (sulla base di un rapporto di rischio di 0,55; intervallo di confidenza 95% 0,40-0,76; valore p nominale =0.0004 [non statisticamente significativo]). La OS mediana non è stata raggiunta con olaparib rispetto a 75,2 mesi con placebo. All’analisi descrittiva di OS a sette anni, il 67% delle pazienti trattate con olaparib era vivo rispetto al 47% delle pazienti con placebo (il 44% delle quali ha ricevuto un successivo PARP inibitore) e il 45% delle pazienti in trattamento con olaparib rispetto al 21% di quelle con placebo era vivo e non aveva ricevuto un primo successivo trattamento.

Dati aggiuntivi hanno mostrato che il tempo medio alla prima terapia successiva era di 64 mesi con olaparib rispetto a 15,1mesi con placebo. Il profilo di sicurezza e tollerabilità di olaparib in questo studio è risultato in linea con quello osservato negli studi precedenti, senza nuovi segnali di sicurezza.

Olaparib è approvato come trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivato sensibile al platino e, sia in monoterapia che in combinazione con bevacizumab, per il trattamento di mantenimento in prima linea del carcinoma ovarico avanzato con mutazione BRCA (BRCAm) e HRD-positivo, rispettivamente.

**Note per i redattori**

**Il carcinoma ovarico**

Il carcinoma ovarico è l’ottavo tumore più comune nelle donne a livello mondiale. Nel 2020 sono stati diagnosticati oltre 313.000 nuovi casi di carcinoma ovarico con più di 207.000 decessi. Il tasso di sopravvivenza a cinque anni delle pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico avanzato è generalmente del 30-50%. Circa la metà delle donne con carcinoma ovarico avanzato presenta tumori positivi al deficit di ricombinazione omologa (HRD), che comprende quelli con una mutazione BRCA, e una su cinque ha una mutazione BRCA. L’obiettivo primario del trattamento di prima linea è ritardare il più possible la progressione di malattia con l’intento di raggiungere la remissione a lungo termine.

**Lo studio PAOLA-1**

PAOLA-1 è uno studio di fase III, in doppio cieco, che ha valutato l’efficacia e la sicurezza di olaparib in aggiunta a SoC, bevacizumab, rispetto a bevacizumab da solo, come trattamento in prima linea di mantenimento in donne con tumore ovarico sieroso o endometrioide, delle tube di Falloppio o peritoneale, avanzato, in stadio FIGO III-IV di alto grado, che hanno mostrato risposta completa o parziale al trattamento in prima linea con chemioterapia contenente platino e bevacizumab. AstraZeneca e MSD [hanno annunciato a agosto 2019](https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/lynparza-phase-iii-paola-1-trial-met-primary-endpoint-as-1st-line-maintenance-treatment-with-bevacizumab-for-advanced-ovarian-cancer-14082019.html) che lo studio ha soddisfatto l’endpoint primario di PFS nella popolazione globale dello studio.

PAOLA-1 è uno studio ENGOT (European Network of Gynaecological Oncological Trial groups), sponsorizzato da ARCAGY Research (Association de Recherche sur les CAncers dont GYnécologiques) per conto di GINECO (Groupe d’Investigateurs National des Etudes des Cancers Ovariens et du sein). ARCAGY-GINECO è un gruppo accademico specializzato in ricerca clinica e traslazionale in oncologia e membro del GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup).

**Lo studio SOLO-1**

SOLO-1 è uno studio multicentrico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, per la valutazione dell’efficacia e della sicurezza di olaparib in compresse (300 mg due volte al giorno) come monoterapia di mantenimento rispetto a placebo, nelle pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico avanzato con mutazione BRCA a seguito di chemioterapia a base di platino. Lo studio ha randomizzato 391 pazienti con mutazione BRCA1 o BRCA2 deleteria o sospetta in risposta clinica completa o parziale a seguito di chemioterapia a base di platino. Le pazienti sono state randomizzate (2:1) a ricevere olaparib o placebo fino a due anni o a progressione di malattia (a discrezione dell’investigatore). Endpoint primario era la PFS e i principali endpoint secondari comprendevano il tempo alla seconda progressione di malattia o morte, il tempo al primo trattamento successivo e la sopravvivenza globale. AstraZeneca e MSD [hanno annunciato a giugno 2018](https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/lynparza-significantly-delays-disease-progression-in-phase-iii-1st-line-solo-1-trial-for-ovarian-cancer.html) che lo studio ha soddisfatto l’endpoint primario di PFS nella popolazione globale dello studio.

**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, il danno al DNA non può essere riparato in modo adeguato e le cellule diventano instabili. Di conseguenza, è più probabile che le cellule sviluppino ulteriori alterazioni in grado di portare al tumore. I tumori con mutazioni BRCA hanno maggiori probabilità di essere sensibili ai PARP inibitori come olaparib.

**Informazioni sulla deficienza di ricombinazione omologa (HRD)**

Le deficienze di ricombinazione omologa (HRD), che definiscono un sottogruppo di carcinoma ovarico, comprendono un’ampia gamma di anormalità genetiche, incluse le mutazioni BRCA e altre. Come nel caso delle mutazioni BRCA, HRD interferisce con i normali meccanismi cellulari di riparazione del DNA e conferisce sensibilità agli inibitori PARP, compreso olaparib.

Ufficio stampa

Intermedia

030.226105 – 3351892975 – 335265394

intermedia@intermedianews.it

**Bibliografia**

1. Ray-Coquard I, *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-2428.
2. Moore K, *et al.* Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379:2495-2505.
3. Momenimovahed Z, *et al.* Ovarian Cancer in The World: Epidemiology And Risk Factors*. Int J Womens Health*. 2019 Apr 30;11:287-299.
4. Carcinoma dell’ovaio, Linee Guida AIOM, Edizione 2021

Torre A, *et al*. Ovarian Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul; 68(4):284–296.

1. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> Accessed September 2022.

Pothuri B. BRCA1- and BRCA2-related mutations: therapeutic implications in ovarian cancer. *Ann of Oncol*. 2018;24(8):822-827.

1. Moschetta M, *et al.* BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1449-55.
2. Bonadio R, *et al.* Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics* (Sao Paulo). 2018 Aug 20;73(suppl 1):e450s.

World Cancer Research Fund International. Ovarian Cancer Statistics. Available at <https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovarian-cancer-statistics/#:~:text=Latest%20ovarian%20cancer%20data,of%20ovarian%20cancer%20in%202020>. Accessed September 2022.

Raja F, *et al*. Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann of Oncol*. 2012;23(10):118-127.

NHS Choices, Ovarian Cancer Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ovarian-cancer/treatment/> Accessed September 2022.

1. Ledermann J, *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.

Roy R, *et al*. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer.* 2016;12(1):68-78.

Wu J, *et al.* The role of BRCA1 in DNA damage response. *Protein Cell.* 2010;1(2):117-123.

Gorodetska I, *et al*. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *Journal of Cancer.* 2019;10:2109-2127.

Li H, *et al*. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Molecular Cancer.* 2020;19:1-16.