

Persbericht

16 maart 2022, 18.30 uur CET (13.30 uur EDT, 17.30 uur GMT)

OlympiA-studie: olaparib (*Lynparza*) als adjuvante behandeling vermindert het risico op overlijden met 32% bij patiënten met kiembaan-*BRCA*-mutaties en hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium

Bijgewerkte resultaten van de fase III OlympiA-studie hebben aangetoond dat olaparib (*Lynparza*) de totale overleving (TO) aanzienlijk heeft verbeterd bij patiënten met hoog-risico humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker in een vroeg stadium en kiembaan-*BRCA*-mutaties (g*BRCA*m). De gedetailleerde resultaten worden vandaag door de Global Study Chair, professor Andrew Tutt, gepresenteerd tijdens een virtuele plenaire zitting van de European Society of Medical Oncology (ESMO).

De resultaten van de geplande tweede tussentijdse analyse van de totale overleving (TO), een belangrijk secundair eindpunt van de OlympiA-studie, toonden aan dat één jaar adjuvante olaparib in vergelijking met placebo leidde tot een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering van de risicoratio [RR] voor TO van 0,68 (98,5% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,47-0,97; p=0,009). Dit stemt overeen met een vermindering van 32% van het risico op overlijden met olaparib in vergelijking met placebo. Na 4 jaar bedroeg het TO-percentages 89,8% voor patiënten die met olaparib werden behandeld, tegenover 86,4% voor degenen die placebo kregen.

Bij deze tweede tussentijdse analyse werden de eerder gerapporteerde verbeteringen in invasieve ziektevrije overleving (IZVO) en ziektevrije overleving op afstand (ZVOA) gehandhaafd met soortgelijke voordelen. Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van olaparib in deze studie blijft in overeenstemming met wat is waargenomen in eerdere klinische studies.

De resultaten van de eerste tussentijdse analyse in de OlympiA-studie werden in juni 2021 gepresenteerd tijdens de jaarlijkse bijeenkomst van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) en gelijktijdig gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine*¹.

Professor Andrew Tutt, hoogleraar oncologie aan het Institute of Cancer Research in Londen en King's College London, en voorzitter van de OlympiA-stuurgroep en mede-hoofdonderzoeker, zegt hierover: "De nieuwste resultaten van OlympiA zijn geweldig nieuws voor veel patiënten met een erfelijke vorm van borstkanker. De meeste borstkankers worden in een vroeg stadium ontdekt en veel patiënten zullen het zeer goed doen, maar voor sommigen blijft het risico dat de kanker terugkeert onaanvaardbaar hoog, zelfs na chemotherapie."

"OlympiA toont aan dat olaparib bij vrouwen met erfelijke *BRCA*-mutaties niet alleen het risico van terugkerende kanker kan verminderen, maar ook hun algemene overleving kan verbeteren. Het is een bemoedigend bewijs van de voordelen van het aanpakken van de specifieke ziektebiologie voor vrouwen met dit type borstkanker in een vroeg stadium, en doet het vooruitzicht rijzen dat meer patiënten nu van hun ziekte zullen genezen."

¹ Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman C et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA*1- or *BRCA*2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3.

Charles Geyer, mede-hoofdonderzoeker van OlympiA en Chief Scientific Officer van de NSABP Foundation (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), zegt: *"De bijgewerkte analyses onderbouwen het bewijs dat er een betekenisvol klinisch voordeel is voor patiënten met een hoog risico, ongeacht de hormoonreceptorstatus van hun kanker en of hun geërfde pathologische variant in hun BRCA1- of BRCA2-gen zat."*

Judy Garber, mede-hoofdonderzoeker van OlympiA, hoofd van de afdeling Kankergenetica en -preventie aan het Dana-Farber Cancer Institute in Boston, VS, voegt hieraan toe: *"Deze boeiende gegevens bevestigen de eerdere klinische voordelen en tonen nu een verbeterde overleving in alle subgroepen aan, en vooral zonder bijkomende toxiciteit. De onderbouwing die ten grondslag ligt aan de identificatie van de genetische subgroepen van borstkankerpatiënten, althans bij degenen die in aanmerking zouden zijn gekomen voor OlympiA, wordt verder versterkt."*

"Ik ben verheugd te zien dat deze wereldwijde samenwerking van academische en commerciële partners, en zoveel verschillende artsen, ziekenhuizen en landen, sterke aanwijzingen heeft opgeleverd voor een nieuwe behandeling die het risico om te sterven aan deze erfelijke vorm van borstkanker vermindert... maar mijn grootste dank gaat uit naar de 1.836 patiënten die bereid waren zich in te schrijven voor deze belangrijke studie", zegt BIG-voorzitter David Cameron, die ook mede-hoofdonderzoeker van OlympiA is, en hoogleraar oncologie aan de Universiteit van Edinburgh, VK.

Susan Galbraith, Executive Vice President van de afdeling Oncology R&D van AstraZeneca, zegt: *"Deze boeiende resultaten bevestigen nogmaals hoe Lynparza de manier waarop mensen met kiembaan-BRCA-gemuteerde vroege borstkanker worden behandeld, aanzienlijk zou kunnen veranderen. Met de OlympiA-studie zien we ook voor de eerste keer dat een PARP-remmer een overlevingsvoordeel oplevert bij borstkanker in een vroeg stadium, wat het belang onderstreept van aanhoudende innovatie om kanker in een vroeg stadium aan te pakken."*

Het leven van patiënten veranderen

Naar schatting zijn in 2020 wereldwijd 2,3 miljoen mensen gediagnosticeerd met borstkanker², en BRCA1- en BRCA2-mutaties worden aangetroffen bij ongeveer 5% van de borstkankerpatiënten.³

Op basis van de belangrijkste resultaten van OlympiA hebben verschillende internationale richtlijnen, zoals de ASCO-richtlijn voor de behandeling van erfelijke borstkanker⁴ en de 2021 St. Gallen International Consensus Guidelines for Treatment of Early Breast Cancer⁵, hun aanbevelingen bijgewerkt voor de adjuvante behandeling van patiënten met erfelijke, hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium.

Enkele dagen geleden werd het geneesmiddel olaparib door de Food and Drug Administration goedgekeurd voor de adjuvante behandeling van patiënten met BRCA-gemuteerde HER2-negatieve hoog-risico borstkanker in een vroeg stadium, die voor of na de operatie al behandeld zijn met chemotherapie. Deze goedkeuring zal de manier veranderen waarop VS-patiënten met dit type kanker in de toekomst zullen worden behandeld.

Op basis van de resultaten van de fase III OlympiAD-studie werd olaparib al goedgekeurd in de VS, de EU, Japan en verscheidene andere landen voor de behandeling van patiënten met gBRCA, HER2-negatieve, uitgezaaide borstkanker die eerder met chemotherapie werden behandeld. In de EU en Japan omvat deze indicatie ook patiënten met lokaal gevorderde borstkanker.

² World Health Organization. Estimated number of cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Accessed May 2021.

³ Mitri Z, et al. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract.* 2012;743193

⁴ ASCO. Management of Hereditary Breast Cancer. August 2021. <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer#/143725>

⁵ Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1216-1235.

Tanja Spanic, voorzitter van Europa Donna Slovenia en lid van de OlympiA-stuurgroep, beklemtoont hoe belangrijk het is de patiëntengemeenschap van bij het begin bij studies zoals OlympiA te betrekken: *"Patiënten vormen de kern van elke studie. Daarom zijn hun praktische inzichten essentieel voor de opzet van de studie, niet pas nadat die is begonnen. Wij kunnen bijvoorbeeld advies geven over de frequentie van ziekenhuisbezoeken en vragen hoeveel via telefoongesprekken en telegeneeskunde kan worden gedaan, wij kunnen advies geven over de leekentaal die wordt gebruikt in de informatie voor patiënten, en we kunnen bijdragen tot een betere levenskwaliteit van wie deelneemt aan een studie - niet alleen wat betreft de effecten van de behandeling zelf maar ook wat het protocol betreft."*

De OlympiA-studie: een wereldwijde samenwerking

Aan de OlympiA-studie namen in totaal 1.836 patiënten uit meer dan 600 ziekenhuizen en kankercentra in 23 landen over de hele wereld deel.

Dit is een wereldwijde gezamenlijke fase III-studie die wordt gecoördineerd door de Breast International Group (BIG), in samenwerking met NRG Oncology, het Amerikaanse National Cancer Institute (NCI), de Frontier Science & Technology Research Foundation (FSTRF), AstraZeneca en MSD. De studie wordt gesponsord door NRG Oncology in de VS en door AstraZeneca buiten de VS.

De belangrijkste doelstelling van OlympiA is het testen van de doeltreffendheid en veiligheid van olaparib (*Lynparza*)-tabletten versus placebo als behandeling na de operatie om de terugval van kanker te voorkomen bij patiënten met gBRCAm, hoog-risico, HER2-negatieve vroege borstkanker die definitieve lokale behandeling en neoadjuvante of adjuvante chemotherapie hebben ondergaan.

Vroege borstkanker

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen en naar schatting 70% van alle borstkankers wordt in een vroeg stadium gediagnosticeerd.⁶ Borstkanker is een van de meest biologisch diverse tumortypes met verschillende factoren die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling en progressie ervan.⁷ De ontdekking van biomarkers bij de ontwikkeling van borstkanker heeft een grote invloed gehad op het wetenschappelijk inzicht in de ziekte en de behandeling van patiënten die de ziekte ontwikkelen.⁸

BRCA1 en BRCA2

BRCA1 en *BRCA2* zijn genen die eiwitten produceren die verantwoordelijk zijn voor het herstellen van beschadigd DNA en die een belangrijke rol spelen bij het behoud van de genetische stabiliteit van cellen. Wanneer een van deze genen zodanig gemuteerd of veranderd is dat het eiwitproduct ervan niet wordt aangemaakt of niet goed functioneert, wordt DNA-schade mogelijk niet goed hersteld en stapelen bepaalde cellen genetische veranderingen op, waaronder verlies van de normale kopie van *BRCA1* of *BRCA2*, waardoor ze instabiel worden. Als gevolg daarvan is de kans groter dat cellen aanvullende genetische veranderingen ontwikkelen die tot kanker kunnen leiden en gevoeligheid geven aan PARP-remmers, waaronder olaparib.^{9,10,11,12}

⁶ Breast Cancer School. Will I survive breast cancer? Available at: <https://www.breastcancercourse.org/will-i-survive-breast-cancer/>. Accessed May 2021.

⁷ Yersal O, and Barutca S. Biological Subtypes of Breast Cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412-424.

⁸ Rivenbark A, et al. Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer: Challenges for Personalized Medicine. *Am J Pathol*. 2013;183(4):1113-1124

⁹ Roy R, et al. BRCA1 and BRCA2: Different Roles in a Common Pathway of Genome Protection. *Nat Rev Cancer*. 2021;12(1):68–78.

¹⁰ Wu J, et al. The Role of BRCA1 in DNA Damage Response. *Protein Cell*. 2010;1(2):117-11.

¹¹ Gorodetska I, et al. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer*. 2019;10(9):2109-2127.

¹² Li H, et al. PARP Inhibitor Resistance: The Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Mol Cancer*. 2020;19:107

OlympiA

OlympiA is een dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische fase III-studie die de doeltreffendheid en veiligheid test van olaparib (*Lynparza*)-tabletten versus placebo als adjuvante behandeling bij patiënten met gBRCAm, hoog-risico, HER2-negatieve vroege borstkanker die definitieve lokale behandeling en neoadjuvante of adjuvante chemotherapie hebben ondergaan. Het primaire eindpunt van de studie is IZVO, gedefinieerd als de tijd tussen de randomisatie en de datum van de eerste locoregionale of distante terugval, nieuwe kanker of overlijden door welke oorzaak dan ook. Belangrijke secundaire eindpunten zijn TO en ZVOA, gedefinieerd als de tijd tussen de randomisatie en het gedocumenteerde bewijs van de eerste terugval op afstand van borstkanker of overlijden zonder terugval op afstand.¹³

BIG

De Breast International Group (BIG) is een in Brussel gevestigde vereniging zonder winstoogmerk die academische onderzoeksgroepen van over de hele wereld verenigt die actief zijn in het domein van borstkanker.

BIG werd in 1999 opgericht door toonaangevende Europese opinieleiders om de versnippering van borstkankeronderzoek tegen te gaan. Vandaag vertegenwoordigt BIG meer dan 50 gelijkgezinde onderzoeksgroepen, verbonden aan enkele duizenden gespecialiseerde ziekenhuizen, onderzoekscentra en prominente borstkankerexperten in een 70-tal landen, verspreid over 6 continenten.

Het onderzoek van BIG wordt deels ondersteund door zijn filantropische entiteit *BIG against breast cancer*. Deze benaming wordt gebruikt om met het grote publiek en donateurs te communiceren, en om fondsen in te zamelen voor het financieren van louter academische borstkankerstudies en onderzoeksprogramma's.

FSTRF

Frontier Science & Technology Research Foundation (FSTRF) is een non-profit onderzoeksorganisatie die onderzoeksnetwerken, farmaceutische bedrijven en onderzoekers steunt om wetenschappelijk zinvolle klinische studies van hoge kwaliteit uit te voeren. Bij de OlympiA-studie was onderzoekspersoneel betrokken in de VS en in het filiaal in Schotland.

FSTRF werkt samen met wetenschappers en technici in meer dan 800 laboratoria, universiteiten en medische centra over de hele wereld om een uitgebreide reeks onderzoeksdiensten aan te bieden tijdens het hele proces van klinische studies, met inbegrip van ontwerp, analyse en rapportage.

Met zijn werkzaamheden wil FSTRF de toepassing van statistische wetenschap en praktijk en van technieken voor gegevensbeheer in wetenschap, gezondheidszorg en onderwijs te bevorderen.

NRG Oncology

NRG Oncology is een netwerkgroep die wordt gefinancierd door het Amerikaanse National Cancer Institute (NCI), een onderdeel van de National Institutes of Health. NRG Oncology verenigt het National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) en de Gynecologic Oncology Group (GOG), met als missie het leven van kankerpatiënten te verbeteren door praktijkveranderend multi-institutioneel klinisch en translationeel onderzoek uit te voeren. NRG Oncology sponsorde OlympiA in de VS en werkte samen met de andere onderzoeksgroepen voor klinische studies op kanker bij volwassenen, die worden gefinancierd door het NCI, Alliance, ECOG/ACRIN en de Southwest Oncology Group. Het NCI en AstraZeneca werken samen in het kader van een overeenkomst voor coöperatief onderzoek en ontwikkeling tussen de partijen.

¹³ ClinicalTrials.gov. Olaparib as Adjuvant Treatment in Patients with Germline BRCA Mutated High Risk HER2 Negative Primary Breast Cancer (OlympiA). Available at clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823. Accessed May 2021.

De strategische oncologiesamenwerking tussen AstraZeneca en MSD

In juli 2017 kondigden AstraZeneca en Merck & Co, Inc, Kenilworth, NJ, VS, buiten de VS en Canada bekend als MSD, een wereldwijde strategische oncologiesamenwerking aan voor de gezamenlijke ontwikkeling en commercialisering van *Lynparza*, 's werelds eerste PARP-remmer, en *Koselugo* (selumetinib), een mitogeen-geactiveerde proteïne-kinase (MEK)-remmer, voor meerdere kankertypes. De bedrijven ontwikkelen samen *Lynparza* en *Koselugo* in combinatie met andere potentiële nieuwe geneesmiddelen en als monotherapieën. De bedrijven ontwikkelen onafhankelijk van elkaar *Lynparza* en *Koselugo* in combinatie met hun respectieve geneesmiddelen PD-L1 en PD-1.

AstraZeneca

AstraZeneca (LSE/STO/Nasdaq: AZN) is een wereldwijd, wetenschappelijk geleid biofarmaceutisch bedrijf dat zich toelegt op de ontdekking, ontwikkeling en commercialisering van receptgeneesmiddelen in Oncologie en BioFarmaceutica, met inbegrip van Cardiovasculair, Renaal & Metabolisme, en Respiratoir & Immunologie. AstraZeneca is gevestigd in Cambridge, Verenigd Koninkrijk, en is actief in meer dan 100 landen. Zijn innovatieve geneesmiddelen worden wereldwijd door miljoenen patiënten gebruikt. Bezoek astrazeneca.com en volg de onderneming op Twitter via [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca).

Voor meer informatie en/of interviewaanvragen kunt u contact opnemen met:

BIG

Oriana Spagnolo
Communications Manager
Tel.: +32 479 814831
E-mail: communications@bigagainstbc.org

FSTRF

Richard D. Gelber
Tel.: +1 617 835 9537
E-mail: Gelber.rich@fstrf.org

NRG Oncology

Michelle Shepard
NRG Oncology – Pittsburgh Operations
Media & Communications Specialist
Nova Tower 2 / Two Allegheny Center – Suite 1200
Pittsburgh, PA 15212
Tel.: (P) 412-339-5347
Email: shepardm@nrgoncology.org