

## EU-Zulassungserweiterung für Lynparza (Olaparib) zur Behandlung des Ovarialkarzinoms

- Lynparza Tabletten können unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus eingesetzt werden
- Neue Darreichungsform reduziert Dosierung auf zweimal zwei Tabletten pro Tag

Wedel, 14. Mai 2018. AstraZeneca und MSD haben bekannt gegeben, dass die Europäische Kommission Lynparza (Olaparib) in der Tabletten-Darreichungsform zugelassen hat.<sup>1</sup> Olaparib wurde in Europa zunächst in der Darreichungsform Kapsel für Patientinnen mit BRCA-mutiertem platinempfindlichem Ovarialkarzinomrezidiv zugelassen.<sup>2</sup> Die neue Darreichungsform Tablette reduziert die Dosierung von zweimal acht Kapseln (400mg) auf zweimal zwei Tabletten (300mg) täglich.<sup>3</sup> Diese neue Zulassung umfasst die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high grade epithelialen Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie vollständig oder teilweise ansprechen, unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus.<sup>1</sup>

Dave Fredrickson, Executive Vice President, Head of Oncology Business Unit bei AstraZeneca, erklärte: „Mit der neuen Zulassung für Lynparza können nun Patientinnen der erweiterten Gruppe mit Platin-sensitivem rezidivierendem Ovarialkarzinom unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus eine langfristige Krankheitskontrolle bei einem umfassend beschriebenen Verträglichkeitsprofil erreichen.“

Roy Baynes, Senior Vice President und Head of Global Clinical Development, Chief Medical Officer, MSD Research Laboratories, ergänzte: „Das Ovarialkarzinom ist seit jeher eine schwer zu behandelnde Erkrankung. Für tausende Frauen in Europa, die an einem rezidivierten Ovarialkarzinom leiden, ist die neue Zulassung von Lynparza unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus daher besonders wichtig. Gemeinsam mit AstraZeneca können wir diese innovative, zielgerichtete Therapie, die dazu beiträgt, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern, nun einer noch größeren Patientinnengruppe zur Verfügung stellen.“

Die EU-Zulassung basiert auf den Ergebnissen zweier randomisierter Studien, SOLO-2 und Studie 19. Diese zeigen, dass Olaparib im Vergleich zu Placebo das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod bei Patientinnen mit einem Platin-sensitiven rezidivierenden Ovarialkarzinom statistisch signifikant senkt.<sup>4,5</sup>

Tab. 1 Überblick über die wichtigsten Wirksamkeitsparameter beider Studien

Analyse	SOLO-2 (Platin-sensitiv, rezidiviert, BRCA-Keimbahnmutation) n = 295		Studie 19 (Platin-sensitiv, rezidiviert, BRCA mutiert und nicht mutiert) n = 265	
	Olaparib	Placebo	Olaparib	Placebo
Senkung des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod (PFS)	70% (HR 0,30 [95% KI: 0,22-0,41]; p<0,0001; Median 19,1 vs. 5,5 Monate)*		65% (HR 0,35 [95% KI: 0,25-0,49]; p<0,001; Median 8,4 vs. 4,8 Monate)*	

PFS = progression-free survival, progressionsfreies Überleben

\* Beurteilung durch Prüfarzt

## Pressemitteilung

In der Studie SOLO-2 bestätigt eine vorgeplante verblindete unabhängige zentrale Beurteilung (blinded independent central review, BICR) das durch den Prüfarzt bestimmte PFS. Demnach verlängert sich das mediane PFS unter Olaparib im Vergleich zu Placebo um ca. zwei Jahre (HR 0,25 [95% KI: 0,18-0,35];  $p < 0,0001$ ; Median 30,2 Monate vs. 5,5 Monate). Die Datenreife für eine Aussage zum Gesamtüberleben (overall survival, OS) unter Olaparib ist derzeit noch nicht erreicht.<sup>4</sup>

In der finalen Auswertung der Studie 19 mit mehr als fünf Jahren Nachbeobachtungszeit spiegelt sich die signifikante Verlängerung des PFS in der Verbesserung weiterer wichtiger Wirksamkeitsparameter unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus wider. Die Studienergebnisse zeigen zudem, dass 13% der Patientinnen für fünf Jahre oder länger mit Olaparib behandelt wurden und progressionsfrei blieben.<sup>6</sup>

Tab. 2 Überblick über weitere wichtige Wirksamkeitsparameter der Studie 19

Analyse	Studie 19 (Platin-sensitiv, rezidiert, BRCA mutiert und nicht mutiert) n = 265	
	Olaparib	Placebo
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*	HR 0,39 (95% KI: 0,30-0,52); $p < 0,0001$ ; Median 13,3 vs. 6,7 Monate	
OS	HR 0,73 (95% KI: 0,55-0,96); $p = 0,025^{**}$ ; Median 29,8 vs. 27,8 Monate <sup>***</sup>	

\* Statistischer Test nicht bereinigt um Mehrfachnennung

\*\* Der für den Nachweis statistischer Signifikanz ( $p < 0,0095$ ) festgelegte p-Wert wurde nicht erreicht

\*\*\* Nicht bereinigt um Behandlungswechsel

Die bislang in klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter Olaparib-Monotherapie ( $\geq 10\%$ ) sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie und verminderter Appetit sowie Schwindel und Anämie.<sup>3,4,5</sup> Die Mehrheit der Olaparib-Patientinnen behält die Anfangsdosierung bei und nur 6-11% der Patientinnen brechen die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.<sup>4,7</sup>

Schätzungsweise verfügen etwa die Hälfte der Patientinnen mit einem high grade epithelialen Ovarialkarzinom über eine sogenannte Defizienz der homologen Rekombinationsreparatur (homologous recombination repair, HRR) – einem DNA-Reparaturmechanismus (DNA damage response, DDR). Verschiedene Mutationen können den HRR-Signalweg beeinflussen, Mutationen in einem der BRCA-Gene treten am häufigsten auf.<sup>8</sup> Auch wenn es derzeit keine Routinetests gibt, um Patientinnen mit Defizienzen zu identifizieren, die über eine BRCA-Genmutation hinausgehen, gibt das Ansprechen auf eine Platin-basierte Chemotherapie Aufschluss über die Sensitivität auf Inhibitoren der Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP).<sup>9</sup>

Basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie OlympiAD<sup>10</sup> wurde kürzlich bei der EMA der Zulassungsantrag für Olaparib-Tabletten zur Behandlung von Patientinnen mit BRCA-mutiertem HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom eingereicht.

# Pressemitteilung

---

## Weiterführende Informationen

### Über SOLO-2

SOLO-2 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Olaparib-Tabletten als Erhaltungsmonotherapie bei Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidiviertem Ovarial-, Eileiter- oder primären Peritonealkarzinom mit BRCA-Keimbahnmutation im Vergleich zu Placebo. In der Studie, die in Zusammenarbeit mit dem European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT) und der Groupe d'Investigateurs National pour l'Etude des Cancers de l'Ovaire et du sein (GINECO) durchgeführt wurde, wurden 295 Patientinnen mit dokumentierter Keimbahnmutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen randomisiert. Die Patientinnen hatten zuvor mindestens zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten und eine vollständige oder teilweise Remission erzielt. Einschussfähige Patientinnen erhielten randomisiert entweder 300 mg Olaparib als Tabletten zweimal täglich oder Placebo-Tabletten zweimal täglich.<sup>4,11</sup>

### Über Studie 19

Studie 19 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib als Erhaltungsmonotherapie im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit rezidivierendem high grade serösem Ovarialkarzinom untersuchte. In die Studie wurden 265 Patientinnen unabhängig vom BRCAm-Status randomisiert, die zuvor mindestens zwei platinbasierte Chemotherapien erhalten hatten. Einschussfähige Patientinnen erhielten randomisiert zweimal täglich entweder 400 mg Olaparib als Kapseln oder Placebo.<sup>5</sup>

### Über Lynparza

Lynparza (Olaparib) ist der erste zugelassene PARP-Inhibitor und die erste zielgerichtete Therapie, die Defekte im DNA-Reparaturmechanismus nutzt, um Krebszellen gezielt absterben zu lassen. *In vitro*-Studien zeigten, dass die durch Olaparib hervorgerufene Zytotoxizität die Hemmung der PARP-Enzymaktivität sowie die vermehrte Bildung von PARP-DNA-Komplexen einschließt, was zu DNA-Schäden und dem Absterben von Tumorzellen führt.

Lynparza wird als Therapieoption bei einer Reihe von Tumorarten mit Defekten im DNA-Reparaturmechanismus untersucht und bildet die Basis des industrieweit führenden Portfolios an Wirkstoffen von AstraZeneca, die zielgerichtet in den DNA-Reparaturmechanismus von Krebszellen eingreifen.

### Über AstraZeneca

Die AstraZeneca GmbH ist die deutsche Tochtergesellschaft des britisch-schwedischen Pharmaunternehmens AstraZeneca PLC. AstraZeneca gehört mit einem Konzernumsatz von rund 22,5 Milliarden USD (2017) weltweit zu den führenden Unternehmen der forschenden Arzneimittelindustrie. Das Unternehmen entwickelt, produziert und vertreibt innovative Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten im Bereich Herz-Kreislauf und Stoffwechsel, Onkologie sowie Atemwegserkrankungen. Neben diesen Kerntherapiegebieten forscht AstraZeneca ebenfalls in den Bereichen Autoimmunerkrankungen, Neurowissenschaften und Infektionen. Weitere Informationen finden Sie auf [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de).

# Pressemitteilung

---

## Ihre Ansprechpartnerin:

Julia Rasche  
Leitung Unternehmenskommunikation / Pressesprecherin  
AstraZeneca GmbH  
Tinsdaler Weg 183  
22880 Wedel  
Tel.: +49 4103 708 3980  
E-Mail: [julia.rasche@astrazeneca.com](mailto:julia.rasche@astrazeneca.com)

## Referenzen

---

- <sup>1</sup> EMA Announcement REF
- <sup>2</sup> European Medicines Agency. EPAR summary for the public. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003726/WC500180153.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003726/WC500180153.pdf) (letzter Zugriff 19.04.2018).
- <sup>3</sup> Fachinformation Lynparza Tabletten. Stand Mai 2018.
- <sup>4</sup> Pujade-Lauraine E et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1274-1284.
- <sup>5</sup> Ledermann J et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1382-1392. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1105535> (letzter Zugriff 19.04.2018).
- <sup>6</sup> Ledermann J et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11):1579-1589.
- <sup>7</sup> Ledermann J et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1579-1589 (Appendix).
- <sup>8</sup> The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature.* 2011; 474(7353): 609-615. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163504/> (letzter Zugriff 19.04.2018).
- <sup>9</sup> Pennington KP et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(3): 764-775. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944197/> (letzter Zugriff 19.04.2018).
- <sup>10</sup> 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). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622?term=OlympiAD&cond=breast+cancer&rank=1> (letzter Zugriff 19.04.2018).
- <sup>11</sup> National Institutes of Health. Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01874353>. (letzter Zugriff 19.04.2018).

DE-14722/18