

## Communiqué de presse

16 mars 2022, 18h30 CET (13h30 EDT, 17h30 GMT)

# Essai clinique OlympiA : l'olaparib (*Lynparza*) en traitement adjuvant réduit de 32 % le risque de décès chez les patients présentant des mutations BRCA héréditaires et un cancer du sein au stade précoce à haut risque

Les résultats actualisés de l'essai clinique de phase III OlympiA ont démontré que l'olaparib (*Lynparza*) améliorerait de manière significative la survie globale des patients atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque, négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et porteurs de mutations BRCA héréditaires (gBRCAm). Les résultats détaillés sont présentés aujourd'hui par le Professeur Andrew Tutt, co-investigateur principal et responsable de l'essai au niveau international, à l'occasion d'une session plénière virtuelle de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO).

Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire prévue et portant sur la survie globale (SG), l'un des principaux critères de jugement secondaires de l'essai OlympiA, démontrent qu'une année d'olaparib en traitement adjuvant a entraîné, par rapport au placebo, une amélioration statistiquement et cliniquement significative du rapport de hasards (hazard ratio, HR) pour la SG de 0,68 (intervalle de confiance à 98,5 % [IC] 0,47-0,97 ; p = 0,009), ce qui correspond à une réduction de 32 % du risque de décès après traitement avec l'olaparib, par rapport au placebo. Le taux de SG à 4 ans était de 89,8 % pour les patients traités par olaparib, contre 86,4 % pour ceux sous placebo.

Lors de cette deuxième analyse intermédiaire, les améliorations précédemment rapportées de la survie sans maladie invasive (SSMi) et de la survie sans maladie à distance (SSMD) se sont maintenues avec des avantages similaires. Le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'olaparib dans cet essai reste conforme à ce qui a été observé au cours des essais cliniques antérieurs.

Les résultats de la première analyse intermédiaire de l'essai OlympiA ont été présentés en juin 2021 lors de la réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et publiés simultanément dans *The New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>.

« Les derniers résultats d'OlympiA constituent une excellente nouvelle pour de nombreux patients atteints d'une forme héréditaire de cancer du sein. La plupart des cancers du sein sont identifiés à un stade précoce et de nombreux patients s'en sortiront fort bien, mais pour certains, le risque de récurrence du cancer reste inacceptablement élevé, même après une chimiothérapie », explique le Professeur Andrew Tutt, président du comité directeur d'OlympiA, co-investigateur principal et professeur d'oncologie à l'Institute of Cancer Research de Londres et au King's College de Londres.

« Ainsi que le montre OlympiA, l'olaparib permet non seulement de réduire le risque de récurrence du cancer chez les femmes porteuses de mutations BRCA héréditaires, mais aussi d'améliorer leur survie globale. C'est là une démonstration encourageante des avantages qu'il y a à cibler la biologie spécifique de la maladie pour les femmes atteintes de ce type de cancer du sein à un stade précoce, qui permet désormais d'entrevoir la guérison d'un plus grand nombre de patients. »

<sup>1</sup> Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman C et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3.

Charles Geyer, co-investigateur principal d'OlympiA, directeur scientifique de la NSABP Foundation (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), déclare : « *Les analyses actualisées renforcent également les preuves d'un bénéfice clinique significatif pour les patients à haut risque, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux de leur cancer et indépendamment du fait que leur variant pathologique héréditaire se trouvait dans leurs gènes BRCA1 ou BRCA2.* »

Judy Garber, co-investigatrice principale d'OlympiA, directrice du département de génétique et de prévention du cancer au Dana-Ferber Cancer Institute de Boston (États-Unis), ajoute : « *Ces données d'intérêt majeur confirment les avantages cliniques antérieurs et démontrent désormais une amélioration de la survie dans tous les sous-ensembles, et surtout sans toxicité supplémentaire. Elles renforcent davantage encore l'intérêt qu'il y a à identifier le sous-ensemble génétique des patients atteints d'un cancer du sein, du moins parmi ceux qui auraient été éligibles à OlympiA.* »

« *Je suis ravi de constater que cette collaboration mondiale de partenaires académiques et commerciaux, mais aussi d'un nombre tellement élevé de médecins, d'hôpitaux et de pays différents, a produit des preuves solides en faveur d'un nouveau traitement réduisant le risque de mortalité pour cette forme héréditaire de cancer du sein... mais je tiens d'abord et avant tout à remercier les 1 836 patients qui ont accepté de participer à cette étude capitale* », déclare David Cameron, président de BIG, également co-investigateur principal d'OlympiA et professeur d'oncologie à l'Université d'Édimbourg (Royaume-Uni).

Susan Galbraith, vice-présidente exécutive, R&D en oncologie, AstraZeneca, ajoute : « *Ces résultats passionnants confirment davantage encore que Lynparza pourrait modifier de manière significative le traitement des personnes atteintes d'un cancer du sein précoce avec mutation germinale BRCA. Avec l'étude OlympiA, c'est également la première fois que nous constatons qu'un inhibiteur de PARP offre un bénéfice de survie dans le cancer du sein au stade précoce, ce qui souligne l'importance de continuer à innover dans la lutte précoce contre le cancer.* »

### **Changer la vie des patients**

On estime à 2,3 millions le nombre de personnes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein dans le monde en 2020<sup>2</sup>, tandis que les mutations BRCA1 et BRCA2 se retrouvent chez environ 5 % des patients atteints d'un cancer du sein<sup>3</sup>.

Sur la base des principaux résultats d'OlympiA, plusieurs recommandations internationales, parmi lesquelles les recommandations de l'ASCO pour la prise en charge du cancer du sein héréditaire<sup>4</sup> et les recommandations du Consensus international de Saint-Gallen 2021 pour le traitement du cancer du sein précoce<sup>5</sup>, ont été mises à jour concernant le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, héréditaire et à haut risque de récurrence.

Il y a quelques jours, et suite aux résultats de l'étude OlympiA, le médicament olaparib a été approuvé par la Food and Drug Administration pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein précoce, à haut risque, HER2 négatif, présentant une mutation BRCA et ayant déjà bénéficié d'un traitement chimiothérapeutique avant ou après l'intervention chirurgicale ; une approbation qui changera la façon dont les patients américains atteints de ce type de cancer seront traités à l'avenir.

<sup>2</sup> 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.

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

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

<sup>5</sup> 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.

L'olaparib a déjà été approuvé aux États-Unis, dans l'Union européenne, au Japon et dans plusieurs autres pays pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique gBRCAm, HER2 négatif ayant déjà bénéficié d'un traitement chimiothérapique, sur la base des résultats de l'essai de phase III OlympiAD. Dans l'Union européenne et au Japon, cette indication inclut également les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé.

Tanja Spanic, présidente d'Europa Donna en Slovénie et membre du comité directeur d'OlympiA, insiste sur l'importance d'impliquer les patients dès le début dans le cadre d'essais tels qu'OlympiA : *« Les patients sont au cœur de chaque essai clinique. Les informations pratiques qu'ils peuvent fournir sont donc essentielles pour la conception de l'étude, et pas uniquement après son lancement. Nous pouvons par exemple donner des conseils sur la fréquence des visites à l'hôpital et demander ce qu'il est possible de faire via des appels téléphoniques et la télémédecine ; nous pouvons donner des conseils sur le langage utilisé pour informer les patients ; enfin, nous pouvons aider à veiller à la qualité de vie des personnes participant à une étude – non seulement sur les effets du traitement lui-même, mais aussi en termes de protocole. »*

### **L'essai clinique OlympiA : un effort de collaboration mondial**

L'essai OlympiA a impliqué un total de 1 836 patients dans plus de 600 hôpitaux et centres de cancérologie répartis dans 23 pays de par le monde.

Il s'agit d'un essai collaboratif mondial de phase III coordonné par le Breast International Group (BIG), en partenariat avec NRG Oncology, le National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, la Frontier Science & Technology Research Foundation (FSTRF), AstraZeneca et MSD. L'essai est parrainé par NRG Oncology aux États-Unis et par AstraZeneca en dehors des États-Unis.

L'objectif principal d'OlympiA est de tester l'efficacité et l'innocuité des comprimés d'olaparib (*Lynparza*) par rapport à un placebo comme traitement post-chirurgical pour prévenir la récurrence du cancer chez les patients atteints d'un cancer du sein gBRCAm au stade précoce, HER2 négatif et à haut risque de récurrence, qui ont suivi un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

### **Cancer du sein précoce**

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez les femmes dans le monde. On estime que 70 % de tous les cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce<sup>6</sup>. Le cancer du sein est l'un des types de tumeurs les plus diversifiés sur le plan biologique, divers facteurs sous-tendant son développement et sa progression<sup>7</sup>. La découverte de biomarqueurs dans le développement du cancer du sein a eu un impact considérable sur la compréhension scientifique de la maladie et le traitement des patients qui la développent<sup>8</sup>.

### **BRCA1 et BRCA2**

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes qui produisent des protéines responsables de la réparation de l'ADN endommagé et jouent un rôle important dans le maintien de la stabilité génétique des cellules. Lorsque l'un ou l'autre de ces gènes est muté ou modifié, de sorte que son produit protéique n'est pas fabriqué ou ne fonctionne pas correctement, les dommages causés à l'ADN peuvent ne pas être réparés correctement et certaines cellules accumulent des modifications génétiques, notamment une perte de la copie normale de BRCA1 ou BRCA2, et deviennent instables.

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

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

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

En conséquence, les cellules sont plus susceptibles de développer des altérations génétiques supplémentaires pouvant conduire au cancer et conférer une sensibilité aux inhibiteurs de PARP, y compris l'olaparib<sup>9,10,11,12</sup>.

### **OlympiA**

OlympiA est un essai multicentrique de phase III en double aveugle, contrôlé par placebo, pour tester l'efficacité et l'innocuité des comprimés d'olaparib (*Lynparza*) par rapport à un placebo comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du sein gBRCAm précoce HER2 négatif à haut risque qui ont suivi un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Le critère de jugement principal de l'essai est la SSMi, définie par le temps écoulé entre la randomisation et la date de la première récurrence loco-régionale ou à distance, du nouveau cancer ou du décès, indépendamment de la cause. Les principaux critères de jugement secondaires incluent la SG et la SSMD, définie par le temps écoulé entre la randomisation et la preuve documentée de la première récurrence à distance du cancer du sein ou le décès sans récurrence à distance<sup>13</sup>.

### **BIG**

Le Breast International Group (BIG) est une organisation sans but lucratif qui réunit des groupes académiques de recherche contre le cancer du sein, provenant du monde entier. Elle est basée à Bruxelles, en Belgique.

BIG a été fondé en 1999 par Dr Martine Piccart et Dr Aron Goldhirsch et a pour but de lutter contre la fragmentation de la recherche sur le cancer du sein. Aujourd'hui, l'organisation constitue un réseau de plus de 50 groupes de recherche du monde entier partageant la même vision. Ces entités sont rattachées à plusieurs milliers d'hôpitaux spécialisés, de centres de recherche et d'experts en cancérologie de renommée internationale répartis dans environ 70 pays sur 6 continents.

Les recherches effectuées par BIG sont en partie soutenues par son unité philanthropique, connue sous le nom de BIG against breast cancer, une appellation utilisée pour interagir avec le grand public et les donateurs, et pour lever des fonds destinés aux essais et programmes de recherche purement académiques sur le cancer du sein menés par BIG.

Vous trouverez de plus amples informations sur [www.BIGagainstbreastcancer.org](http://www.BIGagainstbreastcancer.org)

### **FSTRF**

Frontier Science & Technology Research Foundation (FSTRF) est un organisme de recherche à but non lucratif qui aide les réseaux de recherche, les sociétés pharmaceutiques et les chercheurs à mener des essais cliniques de haute qualité scientifiquement significatifs. L'essai OlympiA a impliqué du personnel de recherche aux États-Unis et dans le bureau affilié en Écosse.

FSTRF travaille avec des scientifiques et des techniciens provenant de plus de 800 laboratoires, universités et centres médicaux à travers le monde dans le but de fournir une gamme complète de services de recherche tout au long du processus d'essai clinique, notamment en termes de conception, d'analyse et de rapportage.

Par son travail, FSTRF vise à faire progresser l'application de la science et de la pratique statistique, ainsi que des techniques de gestion des données dans les domaines de la science, de la santé et de l'éducation.

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

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

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

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

<sup>13</sup> 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02032823). Accessed May 2021.

### **NRG Oncology**

NRG Oncology est un groupe en réseau financé par le National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, lequel fait partie des National Institutes of Health. NRG Oncology rassemble le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et le Gynecologic Oncology Group (GOG). Sa mission est d'améliorer la vie des patients atteints de cancer en menant des recherches cliniques et translationnelles multi-institutionnelles qui changent la pratique. NRG Oncology a parrainé OlympiA aux États-Unis et collaboré avec les autres groupes de recherche sur les essais cliniques sur le cancer chez l'adulte financés par le NCI, Alliance, ECOG/ACRIN et le Southwest Oncology Group. Le NCI et AstraZeneca collaborent dans le cadre d'un accord de recherche et de développement coopératif entre les parties.

### **La collaboration stratégique en oncologie entre AstraZeneca et MSD**

En juillet 2017, AstraZeneca et Merck & Co., Inc., Kenilworth (New Jersey, États-Unis), connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada, ont annoncé une collaboration stratégique mondiale en oncologie visant à co-développer et co-commercialiser *Lynparza*, le premier inhibiteur de PARP au monde, et *Koselugo* (selumetinib), un inhibiteur des protéines kinases activées par les mitogènes (MEK), pour plusieurs types de cancer. Cette collaboration permettra aux sociétés de développer *Lynparza* et *Koselugo* conjointement à d'autres nouveaux médicaments potentiels et en tant que monothérapies. Indépendamment, elles développeront *Lynparza* et *Koselugo* conjointement à leurs médicaments PD-L1 et PD-1 respectifs.

### **AstraZeneca**

AstraZeneca (LSE/STO/Nasdaq : AZN) est une société biopharmaceutique mondiale à vocation scientifique qui se concentre sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments sur ordonnance en oncologie et dans les domaines biopharmaceutiques, qui comprennent le domaine cardiovasculaire, rénal et métabolique, ainsi que le domaine respiratoire et immunologie. Basée à Cambridge, au Royaume-Uni, AstraZeneca opère dans plus de 100 pays, et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients dans le monde. Pour plus d'informations, rendez-vous sur [astrazeneca.com](http://astrazeneca.com) ou suivez la société sur Twitter [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca).

### **Pour toute information complémentaire et/ou demande d'interview, veuillez contacter :**

#### **BIG**

Oriana Spagnolo  
Communications Manager  
Tél. : +32 479 814831  
E-mail : [communications@bigagainstbc.org](mailto:communications@bigagainstbc.org)

#### **FSTRF**

Richard D. Gelber  
Tél. : +1 617 835 9537  
E-mail : [Gelber.rich@fstrf.org](mailto: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  
Tél. : (P) 412-339-5347  
E-mail : [shepardm@nrgoncology.org](mailto:shepardm@nrgoncology.org)