
COMUNICATO STAMPA

TUMORE DELLA PROSTATA: OK DELLA COMMISSIONE EUROPEA PER OLAPARIB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METASTATICA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE CON MUTAZIONE *BRCA1/2*

È l'unico inibitore di PARP che ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza globale rispetto ai nuovi trattamenti con agenti ormonali nel carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) con mutazione *BRCA1/2*

KENILWORTH, N.J., 16 novembre 2020 – AstraZeneca e MSD annunciano che olaparib ha ricevuto l'approvazione europea come monoterapia nel trattamento dei pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) con mutazioni *BRCA1/2* (germinale e/o somatica) in progressione da precedente terapia con un nuovo agente ormonale.

L'approvazione della Commissione Europea si basa su una analisi di sottogruppo dello studio di Fase 3 PROfound che ha evidenziato come olaparib abbia dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) e della sopravvivenza globale (OS) rispetto a enzalutamide o abiraterone negli uomini con mutazione *BRCA1/2*. L'approvazione segue la raccomandazione espressa a settembre 2020 dal Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (European Medicines Agency).

Il tumore della prostata è il secondo tipo di tumore più comune negli uomini, con 1,3 milioni di nuove diagnosi stimate nel 2018 a livello mondiale. Circa il 10% degli uomini con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) presenta una mutazione *BRCA*.

“L'approvazione di olaparib nell'Unione Europea costituisce l'inizio dell'era della precision medicine nel carcinoma prostatico. I pazienti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione hanno storicamente una cattiva prognosi; alla luce dei dati che emergono dallo studio PROfound, relativi al vantaggio in sopravvivenza libera da progressione radiologica e in sopravvivenza globale, oggi olaparib rappresenta un'opzione terapeutica target per i pazienti in questa fase di malattia”, ha affermato il **Prof. Giuseppe Procopio**, coordinatore nazionale dello studio PROfound e responsabile dell'Oncologia Medica Genito Urinaria della Fondazione IRCCS – Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Dave Fredrickson, executive vice president, oncology business unit, AstraZeneca, ha affermato, *“Olaparib ha più che triplicato la sopravvivenza libera da progressione radiologica ed è l’unico PARP inibitore che mostra un beneficio di sopravvivenza globale rispetto a enzalutamide o abiraterone negli uomini con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione con mutazione BRCA. Il test della mutazione BRCA nell’Unione Europea dovrebbe diventare uno step fondamentale nella diagnosi e nella decisione del trattamento degli uomini con tumore della prostata avanzato”*.

Il dott. **Roy Baynes**, senior vice president and head of global clinical development, chief medical officer, Merck Research Laboratories, ha dichiarato, *“Lo studio PROfound ha mostrato che olaparib ha apportato un beneficio clinico agli uomini affetti da carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazioni BRCA1/2, offrendo una importante opzione di miglioramento della sopravvivenza globale per questi pazienti nell’Unione Europea. MSD, in collaborazione con AstraZeneca, è impaziente di rendere al più presto disponibile questo trattamento mirato per i pazienti europei”*.

I risultati dell’analisi di sottogruppo dello studio PROfound mostrano che olaparib ha ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte del 78% (HR 0.22 [95% CI, 0.15-0.32], $p < 0.0001$) e ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) a una mediana di 9,8 mesi rispetto a 3,0 mesi con enzalutamide o abiraterone negli uomini con mCRPC con mutazioni BRCA1/2. Olaparib ha ridotto il rischio di morte del 37% (HR 0.63 [95% CI, 0.42-0.95]) con sopravvivenza globale mediana di 20,1 mesi rispetto a 14,4 mesi con enzalutamide o abiraterone. I risultati principali e i risultati di sopravvivenza globale dello studio sono stati pubblicati nel *The New England Journal of Medicine* nei primi mesi di quest’anno.

Le reazioni avverse più comuni (ARs) nello studio PROfound, verificatesi nel $\geq 10\%$ dei pazienti, per olaparib rispetto a enzalutamide o abiraterone sono state anemia (46% vs. 15%), nausea (41% vs. 19%), fatigue (compresa astenia) (41% vs. 32%), diminuzione dell’appetito (30% vs. 18%), diarrea (21% vs. 7%), vomito (18% vs. 12%), trombocitopenia (12% vs. 3%), tosse (11% vs. 2%) e dispnea (10% vs. 3%). L’interruzione del dosaggio a causa di eventi avversi si è verificata nel 45% dei pazienti in trattamento con olaparib, mentre la riduzione del dosaggio nel 22% dei pazienti in trattamento con olaparib. L’interruzione a causa di eventi avversi si è registrata nel 18% dei pazienti trattati con olaparib.

Olaparib è approvato negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma

prostatico metastatico resistente alla castrazione con mutazioni della linea germinale o somatica del sistema di riparazione per ricombinazione omologa (HRR), in progressione a precedente trattamento con enzalutamide o abiraterone.

AstraZeneca e MSD stanno conducendo ulteriori studi nel carcinoma prostatico metastatico, compreso lo studio PROpel di Fase 3 attualmente in corso per la valutazione di olaparib come terapia di prima linea in combinazione con abiraterone acetato per i pazienti con mCRPC rispetto al solo abiraterone acetato.

Lo studio PROfound

PROfound è uno studio prospettico di Fase 3, multicentrico randomizzato, in aperto, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di olaparib rispetto a enzalutamide o abiraterone nei pazienti con mCRPC in progressione ad un precedente trattamento con nuove terapie ormonali antitumorali e che presentavano una mutazione in uno dei 15 geni coinvolti nella via HRR, compresi *BRCA1/2*, *ATM* e *CDK12*.

Lo studio è stato condotto per analizzare i pazienti con la mutazione dei geni HRR in due coorti: l'endpoint primario era in pazienti con mutazioni *BRCA1/2* o *ATM* e in seguito, nel caso olaparib mostrasse beneficio clinico, è stata realizzata una analisi formale della popolazione totale di pazienti dello studio con mutazioni genetiche *HRR* (*BRCA1/2*, *ATM*, *CDK12* e 11 altri geni mutati HRR; principale endpoint secondario).

Informazioni su olaparib

Olaparib è un inibitore, first-in-class, della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) e il primo trattamento mirato per sfruttare potenzialmente le carenze del percorso di risposta al danno del DNA (DDR), come le mutazioni BRCA, per distruggere in modo preferenziale le cellule tumorali. L'inibizione di PARP con olaparib porta al trapping del PARP legato alle interruzioni del singolo filamento di DNA, fermando le forchette di replicazione, il loro collasso e la generazione di rotture nella doppia elica del DNA e alla morte delle cellule tumorali. Olaparib è stato testato in una gamma di tipi di tumore con difetti o dipendenze nella via DDR.

Olaparib, sviluppato e commercializzato congiuntamente da AstraZeneca e MSD, ha un programma ampio e avanzato di sviluppo di sperimentazioni cliniche, e AstraZeneca e MSD lavorano insieme per analizzare il suo effetto sui molteplici tumori dipendenti da PARP in monoterapia e in combinazione in numerosi tipi di neoplasie.

Il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione

Il tumore della prostata è la seconda forma più comune di cancro tra gli uomini con 1,3 milioni di nuovi casi stimati nel 2018 a livello mondiale ed è associato ad un tasso di mortalità significativo. Lo sviluppo del tumore prostatico è spesso guidato da ormoni sessuali, gli androgeni, tra cui il testosterone. Il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) si manifesta quando il cancro alla prostata cresce e si diffonde alle altre parti del corpo malgrado la somministrazione della terapia di deprivazione androgenica per bloccare l'azione degli ormoni sessuali maschili. Circa il 10-20% degli uomini con tumore della prostata avanzato può sviluppare CRPC entro cinque anni e almeno l'84% di questi può manifestare metastasi al momento della diagnosi di CRPC. Tra gli uomini che non presentano metastasi alla diagnosi di CRPC, il 33% le svilupperà probabilmente entro due anni. Malgrado una maggiore disponibilità di terapie, la sopravvivenza a cinque anni per gli uomini con mCRPC rimane bassa.

Le mutazioni *BRCA*

BRCA1 e *BRCA2* (geni di suscettibilità 1-2 nel tumore del seno) sono geni umani che producono le proteine responsabili della riparazione del DNA danneggiato e svolgono un ruolo importante nel mantenimento della stabilità genetica delle cellule. Quando uno di questi geni è mutato o alterato, al punto che il suo prodotto proteico non viene generato o non funziona correttamente, il danno al DNA potrebbe non essere riparato correttamente e le cellule diventano instabili. Di conseguenza, le cellule hanno maggiore probabilità di sviluppare ulteriori alterazioni genetiche che possono portare al cancro.

Informazione sulla collaborazione strategica tra AstraZeneca e MSD in oncologia

A luglio 2017, AstraZeneca e MSD (nota come Merck & Co negli Stati Uniti e in Canada) hanno annunciato una collaborazione strategica globale in oncologia per co-sviluppare e co-commercializzare alcuni prodotti oncologici tra cui olaparib, il primo PARP inibitore al mondo, per diverse forme tumorali. Lavorando insieme, le aziende svilupperanno queste molecole in combinazione con altri potenziali nuovi farmaci e come monoterapie. Indipendentemente, le aziende svilupperanno questi prodotti in combinazione con i loro rispettivi farmaci PD-L1 e PD-1.

Per informazioni

AstraZeneca

Ilaria PiuZZi

M: +39 340 9420016

ilaria.piuZZi@astrazeneca.com

MSD Italia

Emanuela Tanini

M: +39 335 652 4938

emanuela_tanini@merck.com