

COMUNICATO STAMPA

OLAPARIB HA PIÙ CHE RADDOPPIATO LA SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE RADIOGRAFICA IN PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE CON MUTAZIONE BRCA1/2 O ATM (7,4 mesi rispetto a 3,6 dello standard di cura)

Olaparib riduce il rischio di progressione della malattia o di morte del 51% in uomini con mutazioni dei geni di riparazione della ricombinazione omologa (HRR)

È il primo studio positivo di fase III che ha valutato una terapia specifica in una popolazione di pazienti con tumore prostatico selezionata in base allo stato mutazionale di alcuni geni

Barcellona, 1 ottobre 2019 - AstraZeneca e MSD hanno presentato i risultati dello studio di fase III PROfound che ha esaminato 387 uomini con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) e con una mutazione dei geni di riparazione della ricombinazione omologa (HRRm) e progressione della malattia durante il precedente trattamento con nuovi agenti ormonali (NHA) (abiraterone o enzalutamide).

Lo studio è stato disegnato per analizzare due coorti di pazienti maschi con geni HRRm. L'endpoint primario è stato misurato in quelli con mutazioni dei geni BRCA1/2 o ATM e successivamente, se si osservava beneficio clinico di olaparib, veniva eseguita un'analisi formale della popolazione totale dello studio nei pazienti con geni HRRm (BRCA1/2, ATM, CDK12 e 11 altri geni HRRm) (endpoint secondario).

I risultati hanno indicato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante con olaparib in termini di sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS, endpoint primario), migliorando il tempo di sopravvivenza senza progressione della malattia o di morte dei pazienti con mCRPC e mutazioni BRCA1/2 o ATM con una mediana di 7,4 mesi vs 3,6 mesi in quelli trattati con abiraterone o enzalutamide (HR 0,34 [95% CI, 0,25-0,47], $p < 0,0001$). Olaparib ha ridotto il rischio di progressione di malattia o di morte del 66% in questi pazienti. Lo studio ha anche raggiunto l'endpoint secondario di rPFS nella popolazione totale con HRRm, dove olaparib ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 51% e ha migliorato la rPFS raggiungendo una mediana di 5,8 mesi vs 3,5 mesi con abiraterone o enzalutamide (HR 0,49 [95% CI, 0,38-0,63], $p < 0,0001$).

Giuseppe Procopio, coordinatore nazionale dello studio PROfound e responsabile dell'Oncologia Medica Genitourinaria Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ha commentato: *"PROfound è il primo studio positivo di fase III a dimostrare una rilevante efficacia clinica dei PARP inibitori sia negli uomini con tumore della prostata"*

metastatico resistente alla castrazione e BRCA mutato, che in coloro che hanno altre mutazioni dei geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA. Finalmente anche nel tumore della prostata stiamo entrando nell'era della medicina di precisione: attraverso l'esecuzione di un test sarà possibile personalizzare le cure e offrire un trattamento con un target molecolare per i pazienti con tumore della prostata avanzato che sono progrediti a una precedente terapia ormonale”.

I risultati sono stati presentati durante il Presidential Symposium al Congresso della European Society of Medical Oncology (ESMO) 2019 a Barcellona (Abstract #LBA12).

I dati hanno anche mostrato, al momento di questa analisi ad interim, un trend di miglioramento della sopravvivenza globale (OS) nei due gruppi, altro endpoint secondario. Olaparib ha aumentato l'OS a una mediana di 18,5 mesi vs 15,1 mesi con abiraterone o enzalutamide negli uomini con tumori con mutazioni BRCA1/2 o ATM (HR 0,64 [95% CI, 0,43-0,97], $p < 0,0173$), di cui l'81% aveva iniziato con abiraterone o enzalutamide e, dopo conferma di progressione della malattia, erano passati al trattamento con olaparib. All'analisi ad interim, l'endpoint di sopravvivenza globale non ha raggiunto il livello di significatività statistica. Una tendenza simile in OS è stata osservata in questa analisi ad interim nella popolazione con HRRm con una OS mediana di 17,5 mesi per i pazienti trattati con olaparib vs 14,3 mesi con abiraterone o enzalutamide (HR 0,67 [95% CI, [0,49-0,93]).

Lo studio ha mostrato un tasso di risposta globale (ORR) confermato come endpoint secondario del 33,3% con olaparib rispetto al 2,3% con abiraterone o enzalutamide in pazienti con tumori con mutazioni BRCA1/2 o ATM ($p < 0,0001$). In un'analisi esplorativa per la popolazione totale HRRm, l'ORR confermato era del 21,7% per olaparib rispetto al 4,5% con abiraterone o enzalutamide.

Riepilogo dei risultatiⁱ

	Coorte A ⁱⁱ (mutazione BRCA1/2 o ATM)		Coorte A+B ^{ii,v} (HRRm globale)	
	Olaparib n= 162	pcNHA n= 83	Olaparib n= 256	pcNHA n= 131
rPFS				
Mediana, mesi	7,4	3,6	5,8	3,5
Progression-free a 6 mesi, %	59,8	22,6	49,7	23,7
Progression free a 12 mesi, %	28,1	9,4	22,1	13,5
Hazard ratio (IC 95%)	0,34 (0,25-0,47)		0,49 (0,38-0,63)	
valore di p	<0.0001		<0.0001	
ORR confermato^v				
Pazienti con risposta (%)	33,3	2,3	21,7	4,5
Odds ratio (IC 95%)	20,86 (4,18-379,18)		5,93 (2,01-25,40)	
valore di p	<0.0001		0.0006 (nominale) ^v	
Tempo alla progressione del doloreⁱⁱⁱ				
Mediana, mesi	NR	9,92		
Hazard ratio (IC 95%)	0,44 (0,22-0,91)			
valore di p	0,0192			
OS (valore ad interim)^{iv,v}				
Mediana, mesi	18,5	15,1	17,5	14,3
Hazard ratio (IC 95%)	0,64 (0,43-0,97)		0,67 (0,49-0,93)	

valore di p	0,0173	0,0063 (nominale) ^v
-------------	--------	--------------------------------

NR, non raggiunto; ORR, tasso di risposta obiettiva; pc, scelta del medico

ⁱ Valutato con revisione centrale indipendente in cieco (BICR)

ⁱⁱ Coorte B ha incluso pazienti con una qualsiasi delle altre 12 mutazioni HRR

ⁱⁱⁱ Tempo alla progressione del dolore nella Coorte A era n endpoint secondario incluso nella gerarchia del test formale

^{iv} Analisi ad interim eseguita a maturità dei dati il 38% (Coorte A) e 41% (Coorte A+B); Alpha utilizzata nell'analisi at interim era 0,01; significatività statistica non raggiunte

^v ORR e OS nelle Coorti A+B erano analisi esplorative e non con controllo della molteplicità

Il profilo di sicurezza e tolleranza di olaparib nello studio PROfound si è mostrato in linea con quanto precedentemente osservato. Gli eventi avversi più comuni ($\geq 20\%$) sono stati anemia (47% vs 15%), nausea (41% vs 19%), fatigue e astenia (41% vs 32%XX), diminuzione dell'appetito (30% vs 18%), e diarrea (21% vs 7%). Gli eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati anemia (22% vs 5%), fatigue e astenia (3% vs 5%), vomito (2% vs 1%), dispnea (2% vs 0%), infezioni del tratto urinario (2% vs 4%), nausea (1% vs 0%), diminuzione dell'appetito (1% ognuno), diarrea (1% vs 0%), mal di schiena (1% vs 2%). Eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 16% dei pazienti olaparib, vs. 9% con abiraterone e enzalutamide.

AstraZeneca e MSD hanno attualmente in corso ulteriori studi clinici sul tumore della prostata, tra questi lo studio di fase III PROpel, che sta valutando olaparib come terapia in prima linea nel mCRPC, in combinazione con abiraterone acetato, nei pazienti con o senza mutazione HRR.

Note per i redattori

Lo studio PROfound

PROfound è uno studio prospettico, multicentrico randomizzato, in aperto, di fase III che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di olaparib rispetto a abiraterone o enzalutamide in pazienti con mCRPC in progressione durante un precedente trattamento con nuove terapie ormonali antitumorali e che presentavano una mutazione in uno dei 15 geni coinvolti nella via HRR, che comprendono anche BRCA 1/2, ATM e CDK12.

Il tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione

Il tumore della prostata è la seconda più comune forma di cancro negli uomini, con una stima di 1,6 milioni di nuovi casi al mondo nel 2015, ed è stato associato a un significativo tasso di mortalità.¹ Lo sviluppo del tumore prostatico è spesso guidato dagli ormoni maschili, gli androgeni, tra cui il testosterone.² Il carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico (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.² Circa il 10-20% dei maschi con tumore della prostata avanzato svilupperà mCRPC entro cinque anni e almeno l'84% di questi manifesterà metastasi al momento della diagnosi di CRPC.³ Tra gli uomini che non presentano metastasi alla diagnosi di CRPC, il 33% le svilupperà probabilmente entro due anni.³ Malgrado una maggiore disponibilità di terapie per il mCRPC, la sopravvivenza a cinque anni rimane ancora bassa.³

Informazioni sulle mutazioni dei geni HRR

HRR ha un ruolo significativo nel mantenimento della stabilità genomica e nella soppressione della crescita del tumore riparando il DNA danneggiato. Mutazioni o deficienze di HRR – compresi i geni ATM e BRCA 1/2 – aumentano il rischio di sviluppare tumore del seno, dell'ovaio, del pancreas, della prostata e altri.

Informazioni su olaparib

Olaparib è un inibitore, first-in-class, della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP) e il primo trattamento mirato che blocca la risposta al danno del DNA (DDR) in cellule e tumori che presentano una deficienza della riparazione di ricombinazione omologa (HRR), come le mutazioni BRCA1 e/o BRCA2. L'inibizione di PARP con olaparib porta al blocco del PARP legato alle brecce della singola catena di DNA, fermando le forchette di replicazione, il loro collasso e la generazione di brecce nella doppia catena del DNA e alla morte delle cellule tumorali. Olaparib è stato testato in una gamma di tipi di tumore PARP-dipendenti con difetti o dipendenze nella via DDR.

Olaparib è attualmente approvato in 64 Paesi, compresi quelli dell'Unione Europea, per il trattamento di mantenimento del carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile, indipendentemente dallo stato di BRCA. È approvato negli Stati Uniti, nell'Unione Europea, in Giappone e molti altri Paesi come trattamento di mantenimento di prima linea del carcinoma ovarico avanzato con mutazione del gene BRCA (BRCAm) dopo risposta alla chemioterapia contenente platino. È anche approvato in 43 Paesi, inclusi gli Stati Uniti e il Giappone, per il carcinoma mammario metastatico BRCAm HER2-negativo germline precedentemente trattato con la chemioterapia. Nell'Unione Europea, questo include anche il tumore mammario localmente avanzato. Revisioni regolatorie sono in corso in altre giurisdizioni sia per il carcinoma ovarico che per il carcinoma mammario e pancreatico.

Olaparib, che è stato sviluppato e commercializzato congiuntamente da AstraZeneca e MSD, è approvato per il trattamento del carcinoma ovarico avanzato e per il carcinoma mammario metastatico ed è stato usato per trattare più di 25.000 pazienti in tutto il mondo. Olaparib possiede il programma di sviluppo di studi clinici più ampio e avanzato di qualsiasi inibitore PARP e AstraZeneca e MSD stanno lavorando insieme per capire come può influire, in monoterapia e in combinazione, su molteplici tumori PARP-dipendenti e in diversi tipi di cancro. Per AstraZeneca, leader nel settore, olaparib rappresenta un prodotto fondamentale nel portafoglio dei potenziali nuovi farmaci che prendono di mira i meccanismi DDR nelle cellule tumorali.

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 olaparib, il primo PARP inibitore al mondo, e una potenziale nuova molecola, selumetinib, un inibitore MEK, per più tipi di cancro. Lavorando insieme, le aziende svilupperanno olaparib e selumetinib in combinazione con altri potenziali nuovi farmaci e come monoterapie. Indipendentemente, le aziende svilupperanno olaparib e selumetinib 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

Bibliografia

1. Bray, F., Ferlay, et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp.394-424.
2. Cancer.Net. (2019). Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. <https://www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/treatment-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer> [Accessed September 2019].
3. Cancer.Net. (2019). Prostate Cancer - Statistics. Available at: www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/statistics [Accessed September 2019].
4. Li, X. and Heyer, W. (2008). Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Research*, 18(1), pp.99-113.
5. Ledermann, J., Drew, Y. and Kristeleit, R. (2016). Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 60, pp.49-58.