

COMUNICATO STAMPA

Tumore della prostata: olaparib riduce il rischio di morte del 31% nei pazienti con malattia metastatica resistente alla castrazione e mutazione BRCA1/2 o ATM

I dati dello studio di fase III PROfound mostrano come olaparib sia l'unico inibitore di PARP a dimostrare un beneficio di sopravvivenza globale in pazienti con tumore della prostata resistente alla castrazione

21 settembre 2020 - AstraZeneca e MSD hanno presentato i risultati dello studio di fase III PROfound che dimostrano un beneficio statisticamente e clinicamente significativo in sopravvivenza globale (OS) per olaparib rispetto a enzalutamide o abiraterone nel trattamento dei pazienti affetti da tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazione dei geni BRCA1/2 o ATM, geni di riparazione della ricombinazione omologa (HRRm). I pazienti arruolati nello studio erano andati in progressione dopo una precedente linea di trattamento con nuovi agenti ormonali (NHA), enzalutamide e/o abiraterone.

Il cancro alla prostata è il tipo di cancro più comune negli uomini, con circa 37.000 nuovi casi diagnosticati in Italia nel 2019. Circa il 20-30% degli uomini con mCRPC presenta una mutazione del gene HRR.

Nell'endpoint secondario chiave di sopravvivenza globale, olaparib ha ridotto il rischio di morte del 31% rispetto a enzalutamide o abiraterone (sulla base di un hazard ratio [HR] di 0,69; intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,50-0,97; $p = 0,0175$). La sopravvivenza globale mediana è stata di 19,1 mesi per olaparib rispetto a 14,7 mesi per enzalutamide o abiraterone, nonostante il 66% degli uomini in trattamento con NHA fosse passato al trattamento con olaparib in seguito alla progressione della malattia.

Un'ulteriore analisi esplorativa ha mostrato un miglioramento, non statisticamente significativo, dell'OS nella popolazione complessiva dello studio di uomini con mutazione dei geni HRR (BRCA1 / 2, ATM, CDK12 e altri 11 geni HRRm), vedendo ridotto il rischio di morte del 21% con olaparib rispetto a enzalutamide o abiraterone (basato su un HR di 0,79; IC 95% 0,61-1,03). L'OS mediana è risultata di 17,3 mesi rispetto a 14,0 mesi per enzalutamide o abiraterone.

"I dati dello studio di fase III PROfound, presentati nell'ambito del Congresso virtuale ESMO, mostrano come olaparib riduca il rischio di morte del 31% rispetto a enzalutamide o abiraterone nel trattamento dei pazienti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione, dopo progressione da un precedente trattamento con NHA, e con mutazione di BRCA o di altri geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA" ha commentato il Prof. Giuseppe Procopio, coordinatore nazionale dello studio PROfound e responsabile dell'Oncologia Medica Genitourinaria Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. "PROfound è il primo studio di fase III a dimostrare una rilevante efficacia clinica dei PARP inibitori in questo setting e pone le basi per l'adozione di un approccio, noto come medicina di precisione, che auspichiamo permetterà, attraverso l'esecuzione di un test, di poter offrire un trattamento personalizzato anche ai pazienti affetti da tumore della prostata".

I risultati finali dello studio PROfound sono stati presentati nell'ambito di un Presidential Symposium al Congresso virtuale della Società Europea di Oncologia Medica e contestualmente pubblicati sul New England Journal of Medicine.

Tavola dei risultati

La data di cut-off è stata il 20 Marzo 2020

	Uomini con mutazione BRCA1/2 e ATM		Popolazione con mutazioni HRR - BRCA1/2, ATM e altri 12 tipi di geni	
	Olaparib n=162	enzalutamide e abiraterone n=83	Olaparib n=256	enzalutamide e abiraterone n=131
OS Mediana, mesi	19,1	14,7	17,3	14,0
Hazard ratio (95% CI)	0,69 (0,50; 0,97)		0,79 (0,61; 1,03)	
p-value	0,0175		n/a	
Kaplan-Meier stimata di OS				
6-mesi (%)	91	84	92	83
12-mesi (%)	73	61	67	56
18-mesi (%)	54	42	47	39
Follow-up mediano, mesi	21,9	21,0	20,7	20,5

Il profilo di tollerabilità di olaparib si è dimostrato coerente con quanto dimostrato in precedenti studi. Gli eventi avversi più comuni (EA) $\geq 20\%$ sono stati anemia (50%), nausea (43%), affaticamento / astenia (42%), diminuzione dell'appetito (31%), diarrea (21%) e vomito (20%). Gli eventi avversi di grado ≥ 3 più comuni sono stati anemia (23%), nausea (2%), affaticamento / astenia (3%), diminuzione dell'appetito (2%) e diarrea (1%). Il 20% dei pazienti in trattamento con olaparib ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi.

Lo studio di fase III PROfound aveva già raggiunto il suo endpoint primario nell'agosto 2019, mostrando come olaparib migliori significativamente la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) negli uomini con mutazione dei geni BRCA1/2 o ATM ed aveva raggiunto l'endpoint secondario di rPFS nell'intera popolazione con mutazione HRR. *Sulla base di questi dati, olaparib ha recentemente ottenuto in Europa il parere positivo del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) per il trattamento del tumore alla prostata metastatico nei pazienti con mutazione BRCA1/2, dopo progressione da precedente trattamento con nuovi agenti ormonali.*

AstraZeneca e MSD stanno portando avanti numerosi studi sul tumore della prostata metastatico, incluso lo studio di fase III PROpel che testa olaparib in combinazione con abiraterone rispetto al solo abiraterone nel trattamento in prima linea dei pazienti con mCRPC.

Note per i redattori

Il tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione

Il tumore della prostata è la forma più comune di cancro tra gli uomini in Italia. Lo sviluppo del tumore prostatico è spesso guidato da ormoni maschili, 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 mCRPC 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 per il mCRPC, la sopravvivenza a cinque anni rimane ancora bassa e il prolungamento della sopravvivenza è un obiettivo chiave.

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 ad un precedente trattamento con nuove terapie ormonali antitumorali e che presentavano una mutazione in uno dei 15 geni coinvolti nella via HRR, compresi BRCA 1/2 e ATM.

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 in BRCA1 e/o BRCA2. 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 PARP-dipendenti con difetti o dipendenze nella via DDR.

Bibliografia

1. AIOM-AIRTUM, I numeri del cancro in Italia. Brescia, Intermedia Editore; 2019
2. Mateo, J, et al (2015). DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(18), pp.1697 - 1708.
3. Cancer.Net. (2019). Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/treatment-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer [Last Accessed: September 2020].
4. Kirby, M. (2011). Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*, 65(11), pp.1180-1192.
5. Li et al. (2008). Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Research*, 18(1), pp.99-113.

6. Ledermann et al. (2016). Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *European Journal of Cancer*, 60, pp.49-58.
7. M. Hussain et al. (2020). Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*