

## **2019 - RIUNIONE ANNUALE DELL'AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO) - SONO STATI PRESENTATI I DATI DELLA DARULOTAMIDE**

La Darulotamide di Orion e Bayer più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) negli uomini con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione ritarda il peggioramento dei sintomi correlati alla malattia e mantiene la qualità della vita oltre la fine del trattamento rispetto al placebo più ADT.

- I risultati di una nuova analisi post-hoc mostrano che il trattamento con la darulotamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) ritarda il peggioramento dei sintomi urinari e intestinali rispetto al placebo più ADT<sup>1</sup>
- Le incidenze degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs), corrette in base all'esposizione al farmaco inclusi in particolare i TEAE associati agli antagonisti del recettore degli androgeni (AR), sono simili per la darulotamide più ADT rispetto al placebo più ADT<sup>1</sup>
- La darulotamide più ADT ha mantenuto la qualità della vita negli uomini con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) oltre la fine del trattamento in studio con punteggi simili a quelli del placebo più ADT<sup>1</sup>
- L'analisi sugli endpoint relativi alla qualità della vita dallo studio pilota di fase III ARAMIS sono stati presentati alla American Society of Clinical Oncology (ASCO) come presentazione orale il 31 maggio 2019
- La darulotamide è sottoposta a Priority Review (revisione prioritaria) negli Stati Uniti ed è stata richiesta la sottomissione all'immissione in commercio in Europa, Giappone e in altri paesi

### **ABSTRACT 5000:**

La Darulotamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) ritarda il peggioramento dei sintomi correlati alla malattia negli uomini con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) rispetto al placebo più ADT, in base ai dati esploratori dello studio pilota di fase III ARAMIS presentati oralmente al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) avvenuto a Chicago. Le incidenze aggiustate per l'esposizione degli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), tra cui in particolare i TEAE associati agli antagonisti del recettore degli androgeni (AR), sono stati generalmente simili per la darulotamide più ADT rispetto al placebo più ADT<sup>1</sup>. I dati indicano anche che la darulotamide più ADT ha mantenuto la qualità della vita rispetto al placebo più ADT anche oltre la fine del trattamento in studio. I risultati primari di questo

studio sono stati precedentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine<sup>3</sup>.

Sulla base dei risultati dello studio, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso la sottomissione come farmaco innovativo (NDA) per la darulotamide nell'aprile 2019 e Bayer ha presentato la domanda di sottomissione anche nell'Unione europea (UE), in Giappone, e ad altre autorità sanitarie. La Darulotamide è stata sviluppata congiuntamente da Orion Corporation e Bayer.

"In questo stadio del cancro alla prostata, quando tipicamente gli uomini si sentono bene e generalmente non hanno sintomi, è importante avere potenziali opzioni di trattamento che prevengano la diffusione del cancro alla prostata il più a lungo possibile, limitando al contempo gli onerosi effetti collaterali della terapia, in modo da consentire ai pazienti di continuare la loro vita giorno dopo giorno ", ha detto **KARIM FIZAZI**, MD, Ph.D., professore di medicina presso l'Institut Gustave Roussy, Università di Paris Sud, Francia. "Questi nuovi dati dimostrano la capacità della darulotamide di mantenere la qualità della vita dei pazienti durante il trattamento. Quando si aggiungono questi risultati a i dati precedentemente riportati, il prodotto ha il potenziale per diventare un'opzione terapeutica importante per gli uomini con nmCRPC".

"I risultati dello studio ARAMIS pubblicati di recente sul New England Journal of Medicine hanno dimostrato che la darulotamide è altamente efficace nel trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico (nmCRPC) e che la darulotamide ha un eccellente profilo di sicurezza simile a quello del placebo. Le nuove analisi dello studio ARAMIS mostrano che i pazienti trattati con la darulotamide mantengono la loro qualità di vita durante il trattamento, un'ottima notizia per i pazienti. Questi risultati molto importanti ci incoraggiano ulteriormente a rendere disponibile questo trattamento ai pazienti con nmCRPC il più presto possibile ", ha detto **CHRISTER NORDSTEDT**, MD, PhD, Vicepresidente senior, Ricerca e sviluppo, Orion Corporation.

#### **DATI DI DAROLUTAMIDE PRESENTATI ALL'ASCO:**

In un'analisi incentrata su endpoint rilevanti per il paziente, i dati sull'endpoint secondario del tempo alla progressione del dolore, valutati dal questionario BPI SF (Brief Pain Inventory - Short Form), mostrano che la darulotamide più ADT ritarda il peggioramento del dolore negli uomini con nmCRPC rispetto a placebo più ADT (40,3 contro 25,4 mesi; HR 0,65; 95% CI 0,53-0,79; P <0,001)<sup>1</sup>. In questa analisi ad interim, i risultati non sono significativi dal punto di vista statistico. In un'analisi pre-programmata sul questionario FACT-P PCS (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate, Prostate Cancer Subscription), la qualità della vita è stata mantenuta negli uomini sottoposti a trattamento con la darulotamide più ADT, come dimostrato dai punteggi medi del FACT-P PC.

Il FACT-P PCS valuta l'impatto della malattia e i sintomi correlati alla terapia sulla qualità della vita degli uomini, ed è stato valutato ogni 16 settimane fino alla fine del trattamento in studio e ad ogni visita successiva fino alla fine dello studio o alla morte. I punteggi medi sono stati mantenuti simili in entrambi i bracci in trattamento durante lo studio. Alla fine del trattamento, il cambiamento medio

rispetto al basale di -8,55 con la darolutamide più ADT era simile al placebo più ADT. I punteggi della qualità della vita sono stati mantenuti oltre il trattamento di fine studio.

Una nuova analisi post-hoc dei dati dello studio ARAMIS mostrano che il trattamento con la darolutamide più ADT ritarda l'insorgenza dei sintomi urinari e intestinali negli uomini con nmCRPC rispetto al placebo più ADT (sintomi urinari: 25,8 contro 4,8 mesi; HR = 0,64; IC 95% 0,54-0,76; P <0,01; sintomi intestinali: 18,4 contro 11,5 mesi; HR = 0,78; IC 95% 0,66-0,92; P <0,01), come mostrato dal tempo al deterioramento dei sintomi dal questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro, specifico per il cancro della prostata (EORTC-QLQ-PR25)<sup>1</sup>.

La significatività statistica non può essere riportata poiché si tratta di dati di un endpoint esploratorio<sup>1</sup>.

L'incidenza di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), inclusi in particolare i TEAE associati agli antagonisti del recettore degli androgeni (AR), erano generalmente simili per la darolutamide più ADT rispetto al placebo più ADT e includevano condizioni di affaticamento/astenia (11,3% vs 11,1%), ipertensione (4,7% vs 5,1%), cadute (3,0% vs 4,6%), disturbi cognitivi (0,3% vs 0,2%) e deficit di memoria (0,4% vs 1,2%)<sup>1</sup>.

#### **INFORMAZIONI SU ARAMIS:**

Lo studio ARAMIS è uno studio randomizzato, di Fase III, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della darolutamide per via orale in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) che sono attualmente trattati con ADT e sono ad alto rischio di sviluppare la malattia metastatica. 1.509 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere 600 mg di darolutamide due volte al giorno o placebo insieme a ADT.

#### **INFORMAZIONI SULLA DARULOTAMIDE:**

La darolutamide è un antagonista non steroideo del recettore degli androgeni (AR) con una struttura chimica distinta che si lega al recettore con elevata affinità e che mostra una forte attività antagonista, inibendo così la funzione del recettore e la crescita delle cellule tumorali della prostata. Durante gli studi preclinici, la darolutamide ha dimostrato una penetrazione della barriera ematoencefalica inferiore rispetto ad altri antagonisti AR attualmente disponibili<sup>2</sup>.

Oltre allo studio ARAMIS di Fase III negli uomini con nmCRPC, la darolutamide è in esame in uno studio di Fase III sul carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (ARASENS). Informazioni su questo studio sono disponibili su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

La darolutamide non è approvata dalla FDA statunitense, dall'Agenzia europea per i medicinali o da altre autorità sanitarie.

**INFORMAZIONI SUL CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (CRPC):**

Il cancro alla prostata è la seconda neoplasia più comunemente diagnosticata negli uomini in tutto il mondo<sup>3</sup>. Nel 2018, si stima che in tutto il mondo 1,2 milioni di uomini siano stati diagnosticati con cancro alla prostata e circa 358.000 siano morti a causa della malattia. Il cancro della prostata è la quinta principale causa di morte per cancro negli uomini. Il cancro alla prostata deriva dalla proliferazione anomala delle cellule all'interno della ghiandola prostatica, che fa parte del sistema riproduttivo maschile. Colpisce principalmente gli uomini di età superiore ai 50 anni e il rischio aumenta con l'età. Le opzioni terapeutiche vanno dalla chirurgia al trattamento radioterapico fino alla terapia che utilizza antagonisti dei recettori ormonali, cioè sostanze che fermano la formazione di testosterone o ne prevengono l'effetto nella posizione bersaglio. Tuttavia, in quasi tutti i casi, il cancro alla fine diventa resistente alla terapia ormonale convenzionale<sup>3-7</sup>. Il CRPC è una forma avanzata della malattia in cui il cancro continua a progredire anche quando la quantità di testosterone si riduce a livelli molto bassi nel corpo. Il campo delle opzioni terapeutiche per i pazienti resistenti alla castrazione si sta evolvendo rapidamente, ma fino a poco tempo fa non vi erano opzioni terapeutiche approvate per i pazienti con CRPC, con livelli crescenti di antigene prostatico specifico (PSA) durante il trattamento con ADT e assenza di metastasi rilevabili. Negli uomini affetti da nmCRPC progressivo, una rapida riduzione del tempo di raddoppiamento dei livelli di PSA è stata costantemente associata ad una riduzione del tempo di insorgenza della prima metastasi e ad un aumento della mortalità<sup>5-10</sup>.

**INFORMAZIONI SU ORION CORPORATION:**

Orion Corporation è un'azienda farmaceutica finlandese che opera a livello globale per creare benessere. Orion sviluppa, produce e commercializza prodotti farmaceutici ad uso umano e veterinario e principi attivi. L'azienda ha attualmente in sviluppo nuovi farmaci e dispositivi medici. Le principali aree terapeutiche di ricerca e sviluppo di Orion sono: disordini del sistema nervoso centrale, oncologia e malattie respiratorie, per le quali Orion sviluppa farmaci somministrati tramite Easyhaler®. Le vendite nette di Orion nel 2018 ammontavano a 977 milioni di euro e alla fine dell'anno la società contava circa 3.200 dipendenti. Le azioni A e B di Orion sono quotate su Nasdaq Helsinki.

(Per ulteriori informazioni, visitare [www.orion.fi/en](http://www.orion.fi/en))

**EDITORE:**

Orion Corporation Orionintie 1A, FI-02200 Espoo,

**REFERENTE:**

Christer Nordstedt, MD, PhD, Vicepresidente senior, Ricerca e sviluppo,  
Orion Corporation Tel. +358 10 426 2099 [christer.nordstedt@orion.fi](mailto:christer.nordstedt@orion.fi)

**REFERENTE MEDIA:**

Terhi Ormio Vicepresidente, Communications,  
Orion Corporation Tel. +358 (0) 50 966 4646 [terhi.ormio@orion.fi](mailto:terhi.ormio@orion.fi)

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Fizazi Karim, Shore Neal, Tammela Teuvo et al. Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
2. Moilanen Anu-Maarit, Riikonen Reetta, Oksala Riikka et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep.* 2015;5:12007
3. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Prostate Cancer. <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-19.pdf>. Accessed February 2019.
4. American Cancer Society. What is Prostate Cancer? <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>. Accessed February 2019.
5. American Cancer Society. Prostate Cancer Risk Factors. <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8794.00.pdf>. Accessed February 2019.
6. National Cancer Institute. Hormone Therapy for Prostate Cancer. [https://www.cancer.gov/types/prostate/prostate\\_hormone\\_therapy\\_fact\\_sheet](https://www.cancer.gov/types/prostate/prostate_hormone_therapy_fact_sheet). Accessed February 2019.
7. Nakazawa Mary, Paller Channing, Kyprianou Natasha. Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* (2017) 19:13.
8. Howard Lauren, Moreira Daniel M, DeHoedt Amanda, Aronson William J. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017;120: E80-E86.