

LA FDA STATUNITENSE HA APPROVATO LA DAROLUTAMIDE, UN NUOVO TRATTAMENTO PER I PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO NON METASTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (nmCRPC)

L'approvazione della darolutamide si basa sullo studio di fase III ARAMIS che ne ha valutato l'efficacia e la sicurezza in associazione alla terapia di deprivazione androgenica (ADT) rispetto al placebo più ADT. La darolutamide è stata approvata in seguito alla revisione prioritaria concessa dalla FDA.

L'ente regolatorio americano, la Food and Drug Administration (FDA), ha approvato darolutamide, antiandrogeno non steroideo (ARi), con il marchio **Nubeqa®**. L'approvazione della FDA riguarda il trattamento di pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) ed è basata sullo studio di Fase III ARAMIS, disegnato per valutare darolutamide associato a terapia di deprivazione androgenica (ADT), che ha mostrato un miglioramento altamente significativo dell'endpoint primario di sopravvivenza libera da metastasi (MFS), con una mediana di 40,4 mesi rispetto ai 18,4 mesi nel braccio placebo associato a terapia di deprivazione androgenica (ADT) ($p < 0.0001$).

Il farmaco sviluppato da Orion Corporation in collaborazione con Bayer è stato approvato in seguito al riconoscimento della Priority Review (revisione prioritaria) da parte della FDA, riservata ai farmaci che possono offrire miglioramenti significativi in termini di sicurezza ed efficacia per patologie gravi. La darolutamide è un antiandrogeno con una struttura chimica particolare che si lega al recettore degli androgeni con un'elevata affinità e mostra una forte attività antagonista, inibendo la funzione del recettore e la crescita cellulare del carcinoma prostatico.

"I pazienti con nmCRPC sono generalmente asintomatici, ma presentano un aumento del PSA nel sangue nonostante il trattamento con ADT, ed è importante prevenire che il loro il cancro diventi metastatico e sintomatico. Gli obiettivi generali del trattamento in questo contesto sono ritardare la diffusione del cancro alla prostata e limitare gli effetti collaterali gravosi della terapia. La darolutamide offre ai pazienti affetti da nmCRPC una nuova opzione terapeutica per risponde a queste esigenze", ha affermato **Christer Nordstedt**, Senior Vice President, Research and Development, Orion Corporation.

Il carcinoma prostatico non metastatico (che non si è diffuso in altre parti del corpo) associato a livelli ematici crescenti di PSA (antigenete specifico della prostata) e anche quando il testosterone viene ridotto a livelli molto bassi dalla terapia di deprivazione androgenica (ADT), è definito resistente alla castrazione (nmCRPC). Si stima che, negli Stati Uniti, più di 73.000 uomini riceveranno una diagnosi di CRPC nel 2019. Circa un terzo degli uomini con carcinoma prostatico resistente alla castrazione non metastatico sviluppa metastasi entro due anni.

"L'approvazione di **Nubeqa**[®] negli Stati Uniti è un evento significativo per i malati di cancro alla prostata, per i loro parenti e anche per i professionisti sanitari come per Orion e Bayer. Il fatto che **Nubeqa**[®], l'ultima scoperta in ambito oncologico di Orion, sia stata approvata in seguito a un processo di revisione prioritaria da parte della FDA, descrive il valore dell'opzione terapeutica", ha affermato **Timo Lappalainen**, Presidente e CEO di Orion Corporation.

Nello studio ARAMIS, la sopravvivenza globale (OS) e il tempo alla progressione del dolore erano endpoint di efficacia secondari. E' stato osservato un trend positivo nella sopravvivenza globale (OS); i dati di OS non erano ancora maturi al momento dell'analisi finale della sopravvivenza libera da metastasi (MFS). I risultati di MFS sono stati supportati inoltre da un ritardo del tempo alla progressione del dolore rispetto a placebo in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT). Gli altri endpoint secondari, il tempo alla chemioterapia citotossica e il tempo ad un primo evento scheletrico sintomatico hanno mostrato un beneficio a favore di darolutamide.

Gli unici eventi avversi osservati più frequentemente nel braccio con darolutamide in associazione a terapia di deprivazione angiogenica ($\geq 2\%$ rispetto a placebo più ADT) erano affaticamento (16% vs. 11%), dolore delle estremità (6% vs. 3%) e rash (3% vs. 1%). L'interruzione della terapia dovuta a eventi avversi è stata osservata nel 9% dei pazienti in entrambi i bracci dello studio.

Gli studi preclinici hanno mostrato che la darolutamide ha una minore penetrazione della barriera ematoencefalica rispetto ad altri inibitori del recettore degli androgeni (AR) attualmente disponibili. Un'alta concentrazione di questi farmaci nel sistema nervoso centrale (CNS) può causare effetti collaterali indesiderati.

Bayer ha presentato la richiesta di approvazione del farmaco in Unione Europea (EU), in Giappone e presso altre autorità sanitarie.

INFORMAZIONI SULLO STUDIO ARAMIS:

L'approvazione da parte della FDA è basata sullo studio multicentrico di Fase III ARAMIS, randomizzato (2:1), in doppio cieco, controllato verso placebo, disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco darolutamide in pazienti con nmCRPC, in trattamento con terapia di deprivazione androgenica (ADT), ad alto rischio di sviluppare metastasi. Nello studio clinico sono stati randomizzati 1.509 pazienti in rapporto 2:1 a ricevere 600 mg di darolutamide per via orale due volte al giorno o placebo in associazione ad ADT. I pazienti con una storia di disturbi convulsivi sono stati ammessi nello studio.

INFORMAZIONI SULLA DARULOTAMIDE:

La darolutamide è un antagonista non steroideo del recettore degli androgeni (ARi) 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. Oltre allo studio di fase III ARAMIS per gli uomini con nmCRPC, la darolutamide è anche in studio in un ulteriore studio

di Fase III sul carcinoma prostatico metastatico ormone-sensibile (ARASENS). Informazioni su questo studio sono disponibili sul sito <http://www.clinicaltrials.gov>.

La Darolutamide è stata approvata negli Stati Uniti con il marchio **Nubeqa**[®]. Al momento non è approvata dall'agenzia europea dei medicinali o qualsiasi altra autorità sanitaria al di fuori degli Stati Uniti

IL CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (CRPC):

Il carcinoma prostatico è il secondo tumore più diagnosticato nella popolazione maschile in tutto il mondo. Si stima che nel 2018, nel mondo, 1,2 milioni di uomini abbiano ricevuto una diagnosi di carcinoma prostatico e circa 358.000 siano deceduti a causa di questa patologia. Il carcinoma prostatico rappresenta la quinta causa di decesso per tumore negli uomini. Il carcinoma prostatico deriva dalla proliferazione anomala delle cellule all'interno della ghiandola prostatica, una parte dell'apparato riproduttivo maschile. Interessa prevalentemente gli uomini di età superiore a 50 anni e il rischio aumenta con l'avanzare dell'età.

Le opzioni terapeutiche variano dalla chirurgia alla radioterapia fino alla terapia con antagonisti dei recettori ormonali, ossia sostanze che bloccano la produzione di testosterone o ne inibiscono l'effetto nella sede target. Tuttavia, in quasi tutti i casi, il tumore con il tempo diventa resistente alla terapia ormonale tradizionale.

Il CRPC è una forma avanzata della patologia in cui il tumore continua a progredire nonostante la terapia di deprivazione androgenica (ADT), anche quando i livelli di testosterone nell'organismo sono molto bassi. Le opzioni terapeutiche per i pazienti resistenti alla castrazione sono in rapida evoluzione ma, fino a due anni fa, non vi erano armi efficaci approvate dall'FDA per i pazienti affetti da CRPC che presentavano un aumento dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA) durante la terapia con ADT e nessuna metastasi rilevabile. Negli uomini affetti da nmCRPC, un breve tempo di raddoppiamento del PSA è stato associato in maniera significativa a una riduzione del tempo alla comparsa della prima metastasi e alla morte.

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)

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

REFERENTE MEDIA:

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