

## **LA DAROLUTAMIDE PIÙ LA TERAPIA DI DEPRIVAZIONE ANDROGENICA E DOCETAXEL AUMENTANO SIGNIFICATIVAMENTE LA SOPRAVVIVENZA GLOBALE DEI PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO SENSIBILE AGLI ORMONI**

La darolutamide più la terapia di deprivazione androgenica e docetaxel aumentano significativamente la sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni.

- I risultati dello studio di fase III ARASENS che valuta la darolutamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e docetaxel mostrano un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) con una riduzione del rischio di morte del 32,5% rispetto ad ADT più docetaxel (HR = 0,68, IC 95% 0,57-0,80; P<0.001)
- Si osservano importanti benefici anche per gli endpoint secondari rilevanti per i pazienti, come ritardare il tempo di progressione del cancro alla prostata resistente alla castrazione (CRPC), il tempo alla progressione del dolore, il tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE) e il tempo all'inizio della terapia antineoplastica sistemica successiva
- L'incidenza complessiva di eventi avversi dovuti al trattamento (TEAE) è simile tra i due bracci

I risultati dello studio di fase III ARASENS dimostrano che l'uso della darolutamide, inibitore orale del recettore degli androgeni (ARi), più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e docetaxel aumenta significativamente la sopravvivenza globale nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) rispetto ad ADT più docetaxel. La darolutamide più ADT e docetaxel riduce significativamente il rischio di morte del 32,5% rispetto ad ADT più docetaxel (HR=0,68, IC 95% 0,57-0,80; P<0.001). La durata mediana del trattamento è più lunga per darolutamide più ADT e docetaxel (41,0 mesi) rispetto ad ADT più docetaxel (16,7 mesi) alla data di fine registrazione dei dati dell'analisi primaria (25 ottobre 2021). La darolutamide più ADT e docetaxel mostrano benefici rilevanti per gli endpoint secondari e nei sottogruppi predefiniti. Il tasso di eventi avverso (AE) non aumentati all'aggiunta di darolutamide. Questi risultati sono stati presentati al ASCO GU Cancers Symposium 2022 e contemporaneamente pubblicati sul New England Journal of Medicine.

"Il cancro alla prostata metastatico è una malattia letale nonostante i progressi degli ultimi anni solo il 30% degli uomini sopravvive oltre i cinque anni. ARASENS dimostra che l'aggiunta di darolutamide, un inibitore del recettore degli androgeni, aumenta significativamente la sopravvivenza globale per i pazienti che ricevevano la terapia standard di deprivazione androgenica e docetaxel come trattamento iniziale per il carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni. La darolutamide riduce anche il tempo di progressione del cancro alla prostata resistente alla castrazione e migliora gli altri endpoint secondari chiave", ha dichiarato Matthew Smith, MD, Ph.D., Direttore del Programma di tumori maligni genito-urinari, Massachusetts General Hospital Cancer Center.

"Questi risultati sono un importante passo avanti per il trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni". "In Orion siamo entusiasti dei risultati dello studio ARASENS che dimostra che la darolutamide apporta benefici incrementali alla chemioterapia più ADT per i pazienti con mHSPC. Questi risultati ci incoraggiano a scoprire e sviluppare nuovi trattamenti per i pazienti con cancro alla prostata", ha affermato la professoressa, MD, Ph.D. Outi Vaarala, Senior Vice President of Research and Development di Orion.

ARASENS è l'unico studio randomizzato prospettico in doppio cieco disegnato per confrontare l'uso di un ARi di seconda generazione più ADT e docetaxel con ADT più docetaxel (standard di cura raccomandato dalle linee guida) nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni mHSPC.

La darolutamide è approvata con il marchio Nubeqa® per il trattamento di pazienti con nmCRPC, che sono ad alto rischio di sviluppare malattie metastatiche in più di 60 Paesi in tutto il mondo, tra cui Stati Uniti, Unione Europea (UE), Giappone e Cina. Il farmaco è stato sviluppato in partnership da Orion e Bayer. La molecola è anche oggetto di ulteriori studi in varie fasi del cancro alla prostata, tra cui un altro studio di fase III in mHSPC (ARANOTE) e uno studio di fase III del gruppo internazionale guidato da ANZUP, che valuta la darolutamide come trattamento adiuvante per il cancro alla prostata localizzato con rischio molto elevato di recidiva (DASL-HiCaP, ANZUP1801).

#### **RISULTATI DETTAGLIATI DI ARASENS:**

Si osserva un miglioramento significativo della sopravvivenza globale nonostante un uso sostanzialmente più elevato di terapie antineoplastiche sistemiche successive (come abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel, docetaxel, radio-223 dicloruro, sipuleucel-T, lutezio-177 PSMA o apalutamide) tra i pazienti trattati con ADT più docetaxel che sono entrati nel follow-up (75,6%) rispetto al gruppo trattato con la darolutamide più ADT e docetaxel (56,8%). I dati ARASENS mostrano importanti miglioramenti nei principali endpoint secondari, tra cui il ritardo del tempo alla CRPC rispetto al braccio placebo (HR = 0,36, IC 95% 0,30-0,42; P<0.001). La darolutamide più ADT e docetaxel ritardano anche significativamente il tempo di progressione del dolore rispetto a ADT più docetaxel (HR = 0,79, IC 95% 0,66-0,95; P=0,01), il tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE) (HR=0,71, IC 95% 0,54-0,94; P=0,02) e il tempo di inizio della terapia antineoplastica sistemica successiva (HR=0,39, IC 95% 0,33-0,46; P<0.001).

Gli eventi avversi (TEAE) sono simili tra i bracci. I TEAE più comuni (=10%) sono più frequenti durante il periodo di trattamento con docetaxel per entrambi i bracci e diminuiscono progressivamente nel tempo. Gli eventi avversi più frequentemente riportati nei bracci di trattamento (darolutamide più ADT e docetaxel rispetto ad ADT più docetaxel) sono alopecia (40,5% e 40,6%, rispettivamente), neutropenia (39,3% e 38,8, rispettivamente), affaticamento (33,1% e 32,9%, rispettivamente) e anemia (rispettivamente 27,8% e 25,1%). Gli eventi avversi di grado 3 o 4 riportati nel 66,1% rispetto al 63,5% dei pazienti sono principalmente dovuti a neutropenia (33,7% contro 34,2%, rispettivamente), che è un effetto noto del trattamento con docetaxel. Gli eventi avversi gravi si verificano nel 44,8% rispetto al 42,3% dei pazienti e i TEAE che determinano l'interruzione del trattamento si sono verificati nel 13,5% rispetto al 10,6% dei pazienti.

Gli eventi avversi di particolare interesse nei pazienti trattati con inibitori della via AR per il cancro alla prostata come affaticamento, cadute, fratture, compromissione mentale ed eventi cardiovascolari sono simili tra i bracci dello studio.

**INFORMAZIONI SULLO STUDIO ARASENS:**

Lo studio ARASENS è uno studio randomizzato prospettico, di fase III, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, disegnato per studiare l'efficacia e la sicurezza della darolutamide orale, un inibitore del recettore degli androgeni (ARi), associato alla terapia di deprivazione androgenica (ADT) e alla chemioterapia con docetaxel in pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC). Un totale di 1.306 pazienti di nuova diagnosi sono randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere 600 mg di darolutamide due volte al giorno o placebo corrispondente, più ADT e docetaxel.

L'endpoint primario dello studio è la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari includono il tempo di progressione del cancro alla prostata resistente alla castrazione (CRPC), il tempo alla progressione del dolore, il tempo al primo evento scheletrico sintomatico (SSE), il tempo all'inizio della terapia antitumorale successiva, tutti misurati a intervalli di 12 settimane, nonché eventi avversi (AE), la sicurezza e la tollerabilità.

**INFORMAZIONI SUL CANCRO ALLA PROSTATA METASTATICO SENSIBILE AGLI ORMONI:**

Il cancro alla prostata è il secondo tumore maligno più comunemente diagnosticato negli uomini nel mondo. Nel 2020, è stato diagnosticato un cancro alla prostata a circa 1,4 milioni di uomini e circa 375.000 sono morti a causa della malattia.

Al momento della diagnosi la maggior parte degli uomini ha il cancro localizzato alla prostata, il che significa che il cancro è limitato alla ghiandola prostatica e può essere trattato con chirurgia curativa o radioterapia. In caso di recidiva quando la malattia metastatizza o si diffonde, la terapia di deprivazione androgenica (ADT) è il trattamento di elezione per questa malattia sensibile agli ormoni. Circa il 5% degli uomini soffre già di cancro alla prostata con metastasi a distanza quando gli viene diagnosticato per la prima volta. Le attuali opzioni di trattamento per gli uomini con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) sono: la terapia ormonale, come ADT, gli inibitori della via del recettore degli androgeni più ADT o una combinazione della chemioterapia docetaxel e ADT. Nonostante questi trattamenti, nella maggior parte degli uomini con mHSPC la malattia progredisce verso il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), una condizione con elevata mortalità.

**INFORMAZIONI SU DAROLUTAMIDE:**

La darolutamide è un inibitore orale del recettore degli androgeni (ARi) con una struttura chimica definita che si lega al recettore con alta affinità e con una forte attività antagonista e inibisce la funzione del recettore e la crescita delle cellule tumorali della prostata. Il basso potenziale di penetrazione di darolutamide della barriera emato-encefalica è supportato da modelli preclinici e da dati di neuroimaging in pazienti sani. La ridotta penetrazione della barriera emato-encefalica spiegherebbe la bassa incidenza globale di eventi avversi correlati al sistema nervoso centrale rispetto al placebo come osservato nello studio di fase III ARAMIS e il miglioramento dell'apprendimento verbale e della memoria osservati nel braccio darolutamide dello studio di fase II ODENZA. Il farmaco è approvato con il marchio Nubeqa® il trattamento di pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC), ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica in più di 60 Paesi in tutto il mondo, tra cui Stati Uniti, UE, Giappone, Cina, per. La molecola è anche oggetto di studio in ulteriori trial in varie fasi del cancro alla prostata, tra cui un altro studio di fase III in mHSPC (ARANOTE) e uno studio di fase III del gruppo internazionale guidato da ANZUP, che valuta la darolutamide come trattamento adiuvante per il cancro alla prostata localizzato con rischio molto elevato di

recidiva (DASL-HiCaP, ANZUP1801). Informazioni aggiuntive su questi studi sono disponibili su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

**Referenza**

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>. Accessed February 2022.

**PERSONA DI RIFERIMENTO:**

Tuukka Hirvonen, Investor Relations, Orion Corporation  
tel: +358 10 426 2721  
[tuukka.hirvonen@orion.fi](mailto:tuukka.hirvonen@orion.fi)

**EDITORE:**

Orion Corporation  
Communications  
Orionintie 1A, FI-02200 Espoo, Finlandia  
[www.orion.fi](http://www.orion.fi)

**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. La società sviluppa continuamente nuovi farmaci e metodi di trattamento. 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 2021 sono state pari a 1.041 milioni di euro e alla fine dell'anno l'azienda contava circa 3.350 dipendenti. Le azioni A e B di Orion sono quotate sul Nasdaq di Helsinki.