

## FDA HA APPROVATO UNA ESTENSIONE DI INDICAZIONE PER LA DAROLUTAMIDE IN COMBINAZIONE CON DOCETAXEL PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO SENSIBILE AGLI ORMONI (mHSPC)

FDA ha approvato una estensione di indicazione per la darolutamide in combinazione con docetaxel per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC)

- La darolutamide è attualmente indicata per il carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC) per gli uomini ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica e per il carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC).
- L'approvazione è avvenuta nell'ambito del programma pilota Real-Time Oncology Review (RTOR) della FDA, basato sullo studio registrativo di fase III ARASENS, che ha evidenziato un beneficio significativo di sopravvivenza globale (OS) in seguito all'uso della darolutamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e docetaxel rispetto alla sola ADT più docetaxel.
- La darolutamide in associazione con docetaxel e ADT ha dimostrato una riduzione del 32,5% del rischio di morte rispetto al solo docetaxel più ADT. L'incidenza complessiva di eventi avversi in seguito al trattamento (TEAE) è simile tra i 2 bracci dello studio.

Bayer, partner commerciale di Orion, ha annunciato oggi che la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato una estensione di indicazione per la darolutamide, inibitore orale del recettore degli androgeni (ARi), in combinazione con docetaxel per il trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC).

L'approvazione si basa sui risultati positivi dello studio di fase III ARASENS che ha dimostrato che la darolutamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e docetaxel riducono significativamente il rischio di morte del 32,5% nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormone-sensibile (mHSPC) rispetto ad ADT più docetaxel. Questi risultati sono stati recentemente pubblicati sul The New England Journal of Medicine<sup>1</sup>. La darolutamide con il marchio Nubeqa<sup>®</sup> è approvata in più di 70 mercati in tutto il mondo, tra cui Stati Uniti, Unione Europea (UE), Giappone e Cina, per il trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC), che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica. Nubeqa<sup>®</sup> inoltre è in studio in ulteriori trial in fasi diverse del cancro alla prostata.

Il cancro alla prostata è la seconda causa di morte tra gli uomini negli Stati Uniti e fino a un terzo dei pazienti possono sviluppare malattia metastatica<sup>2,3</sup>. L'incidenza di mHSPC è aumentata del 72% negli Stati Uniti negli ultimi 10 anni<sup>4</sup>. Circa un paziente su tre a cui viene diagnosticato mHSPC sopravvive alla malattia cinque anni o più; nella maggior parte dei pazienti la malattia progredisce verso il cancro alla prostata resistente alla castrazione (CRPC)<sup>3,4</sup>.

La sottomissione per l'estensione di indicazione ha ricevuto la designazione di revisione prioritaria dalla FDA ed è stata presentata nell'ambito del programma pilota Real-Time Oncology Review (RTOR). Il programma ha come obiettivo di fornire un processo di revisione più efficiente delle domande per garantire che i trattamenti antitumorali sicuri ed efficaci siano disponibili per i pazienti il prima possibile. Le revisioni in corso sono condotte anche nell'ambito dell'iniziativa del progetto Orbis del Centro oncologico di eccellenza (OCE) della FDA, che fornisce indicazioni per la presentazione e la revisione simultanea dei trattamenti per il cancro presentati alle autorità sanitarie internazionali. La darolutamide è sviluppata congiuntamente da Orion e Bayer.

### **INFORMAZIONI SULLO STUDIO ARASENS**

Lo studio ARASENS è uno studio randomizzato prospettico, di fase III, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza della darolutamide orale, un inibitore del recettore degli androgeni (ARi), aggiunto alla terapia di deprivazione androgenica (ADT) e alla chemioterapia con docetaxel in pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC). In totale 1.306 pazienti di nuova diagnosi sono randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere 600 mg di darolutamide due volte al giorno o una quantità corrispondente di placebo, più ADT e docetaxel. L'endpoint primario dello studio è la sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari sono il tempo allo sviluppo 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 successiva terapia antitumorale misurati a intervalli di 12 settimane e gli eventi avversi (AE) come indicatori di sicurezza e tollerabilità.

I risultati sono stati pubblicati sul New England Journal of medicine<sup>1</sup>. Lo studio ARASENS ha dimostrato che la darolutamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e docetaxel riducono significativamente il rischio di morte del 32,5% rispetto ad ADT più docetaxel<sup>1</sup>. Lo studio ARASENS ha dimostrato miglioramenti negli endpoint secondari supportando il beneficio osservato nell'endpoint primario (la sopravvivenza globale)<sup>1</sup>.

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

Il cancro alla prostata è il secondo tumore maligno più comunemente diagnosticato negli uomini di tutto il mondo. Nel 2020 è stato diagnosticato il cancro alla prostata a circa 1,4 milioni di uomini e circa 375.000 sono morti in tutto il mondo<sup>5</sup>.

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. Il trattamento di elezione per la gestione di questa malattia ormonale sensibile è la terapia di deprivazione androgenica (ADT) quando la malattia metastatizza e si diffonde o in caso di recidiva. Circa il 5% degli uomini soffre già di cancro alla prostata con metastasi a distanza quando gli viene diagnosticato per la prima volta. I trattamenti disponibili per gli uomini con cancro alla prostata metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) prevedono la terapia ormonale, come ADT, inibitori della via del recettore degli androgeni più ADT o una combinazione della chemioterapia docetaxel e ADT. Nonostante questi trattamenti in una grande parte di uomini con mHSPC la malattia progredirà verso il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), che resta una condizione con una ridotta sopravvivenza.

## INFORMAZIONI SULLA DAROLUTAMIDE

La darolutamide è un inibitore orale del recettore degli androgeni (ARi) con una struttura chimica distinta che si lega al recettore con alta affinità e mostra una forte attività antagonistica, inibendo così la funzione del recettore e la crescita delle cellule tumorali della prostata. Il basso potenziale di penetrazione della barriera emato-encefalica per la darolutamide è supportato da modelli preclinici e dati di neuroimaging in esseri umani sani<sup>6,7</sup>. Ciò è supportato dalla bassa incidenza complessiva di eventi avversi (AE) correlati al sistema nervoso centrale (SNC) rispetto al placebo, come osservato nello studio di fase III ARAMIS e dall'apprendimento verbale e nella memoria mantenuti osservati nel braccio darolutamide dello studio di fase II ODENZA<sup>8</sup>.

La molecola è approvata con il marchio Nubeqa® in più di 70 mercati in tutto il mondo, tra cui Stati Uniti, UE, Giappone, Cina, per il trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC), che sono ad alto rischio di sviluppare malattie metastatiche. Nubeqa® inoltre è in studio in ulteriori trial in fasi diverse del cancro alla prostata, tra cui lo studio di fase III ARANOTE che valuta la darolutamide più la terapia di deprivazione androgenica (ADT) rispetto all'ADT da solo per il carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni, nonché lo studio internazionale di fase III Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) guidato dal gruppo cooperativo Australiano e Neozelandese, che valuta la darolutamide come trattamento adiuvante per il carcinoma prostatico localizzato ad altissimo rischio di recidiva (DASL-HiCaP, ANZUP1801). Informazioni possono essere trovate sul sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### Bibliografia:

1. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 386:1132-1142 (2022).
2. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity— United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1473-1480. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a1>.
3. Ng, K., Smith, S., Shamash, J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther* 8, 209-230 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40487-020-00119-z>.
4. Hahn AW, Higano CS, Taplin ME, Ryan CJ, Agarwal N. Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Optimizing Patient Selection and Treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23; 38:363-371. [https://doi.org/10.1200/edbk\\_200967](https://doi.org/10.1200/edbk_200967)
5. 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 May 2022.
6. Zurth C, Sandmann S, Trummel D, et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14C] apalutamide and [14C] enzalutamide compared to [14C] Darolutamide in rats using whole-body autoradiography. ASCO GU. Abstract 156.
7. Williams S, Mazibuko N, O'Daly O. Analysis of cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers American Society of Clinical Oncology Genitourinary (ASCO GU) Cancers Symposium; February 13, 2020; San Francisco, CA; Abstract: 326
8. Colomba E, Jonas S. F., Eymard J.C., et al. Objective computerized cognitive assessment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) randomly receiving darolutamide or enzalutamide in the ODENZA trial, ESMO Virtual Congress; September 16 2021; E-Poster: 603P.

**PERSONA DI RIFERIMENTO:**

Terhi Ormio, Vice President, Communications, Orion Corporation  
Tel. +358 50 966 4646  
terhi.ormio@orion.fi

**EDITORE:**

Orion Corporation  
Comunicazioni  
Orionintie 1A, FI-02200 Espoo, Finlandia  
www.orion.fi

**INFORMAZIONI SU ORION CORPORATION:**

Orion è un'azienda farmaceutica Finlandese che opera a livello globale per creare benessere. Orion sviluppa, produce e commercializza prodotti farmaceutici per uso umano e veterinario e principi attivi farmaceutici. L'azienda sviluppa costantemente nuove terapie. Le principali aree terapeutiche di ricerca e sviluppo sono l'oncologia e la terapia del dolore. Le vendite nette di Orion nel 2021 ammontavano a 1.041 milioni di euro e Orion aveva circa 3.350 dipendenti alla fine dell'anno. Le azioni A e B di Orion sono quotate al Nasdaq Helsinki.