

**Migliorare gli esiti  
nel tumore alla prostata:  
Qual è il ruolo della terapia combinata  
all'uso degli inibitori PARP (PARPi)?**



Neal Shore  
Carolina Urologic Research Center,  
South Carolina, USA

# **Inibitori PARP per il tumore alla prostata: un approfondimento delle evidenze**

# Esonero da responsabilità

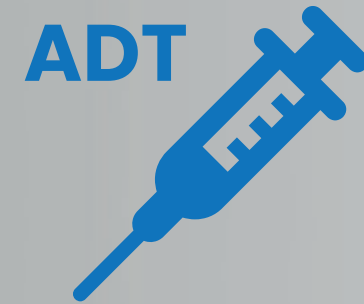
*I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni.*

*La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da touchIME® al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati.*

*Nessuna approvazione da parte di touchIME® o USF Health di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health.*

*touchIME® e USF Health declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni.*

# Qual è il ruolo ottimale dei PARP-inibitori nel mCRPC?



Il pilastro del trattamento del tumore alla prostata

La progressione della malattia è inevitabile



I PARP-inibitori offrono una medicina di precisione per i pazienti affetti da mCRPC con mutazione HRD<sup>1-3</sup>

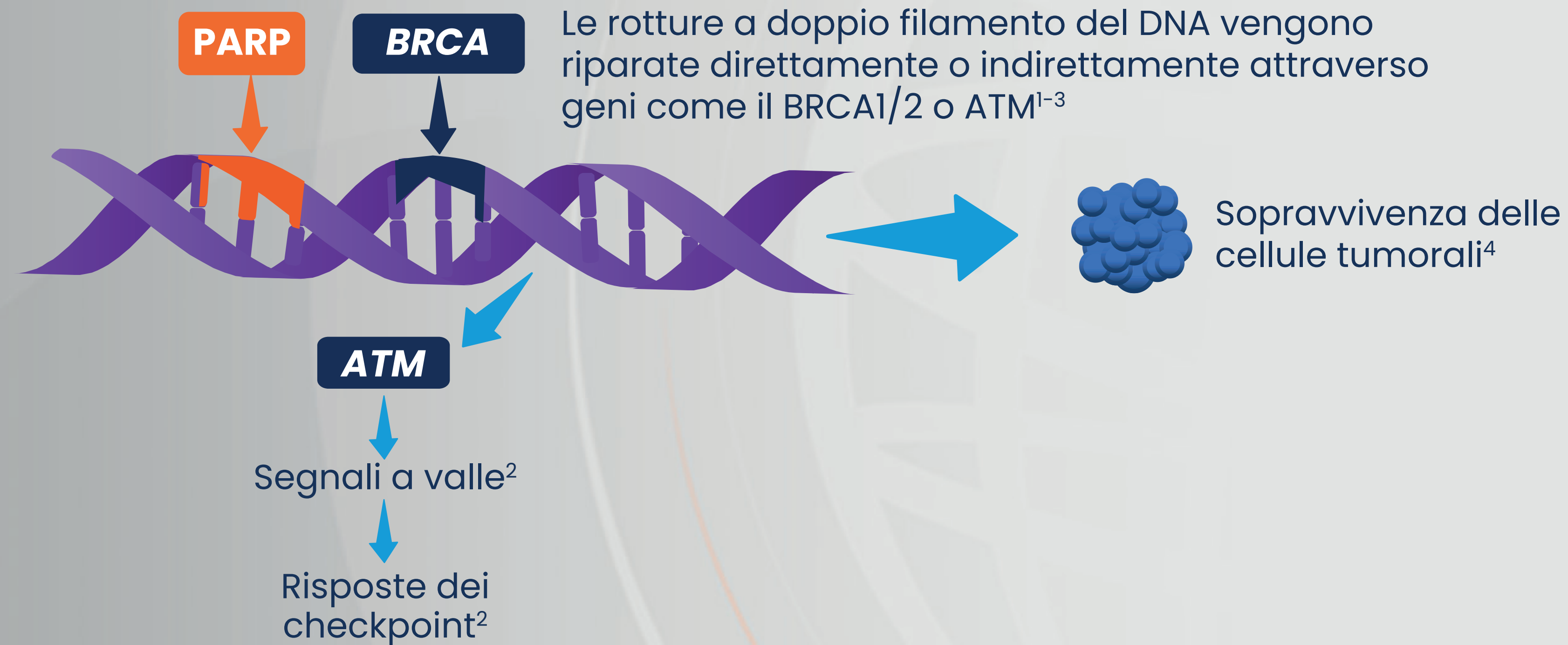
Il 30% degli uomini con mCRPC presenta mutazioni a carico dei geni HRR<sup>4</sup>



**I PARP-inibitori possono fornire un'efficacia che prolunga la vita dei pazienti con mCRPC e mutazioni HRR, come constatato in altri tumori<sup>5</sup>**

# Qual è la normale funzione di PARP?

Le rotture a singolo filamento del DNA vengono riparate dalle proteine PARP<sup>1</sup>



ATM, gene che determina l'ataxia-teleangiectasia (ataxia telangiectasia-mutated); BRCA1/2, geni della suscettibilità al tumore al seno 1 e/o 2; PARP, poli ADP-ribosio polimerasi.

1. Roy R, et al. *Nat Rev Cancer*. 2011;12:68-78; 2. Maréchal A, Zou L. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:a012716; 3. Criscuolo D, et al. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3100;

4. Gavande NS, et al. *Pharmacol Ther*. 2016;160:65-83.

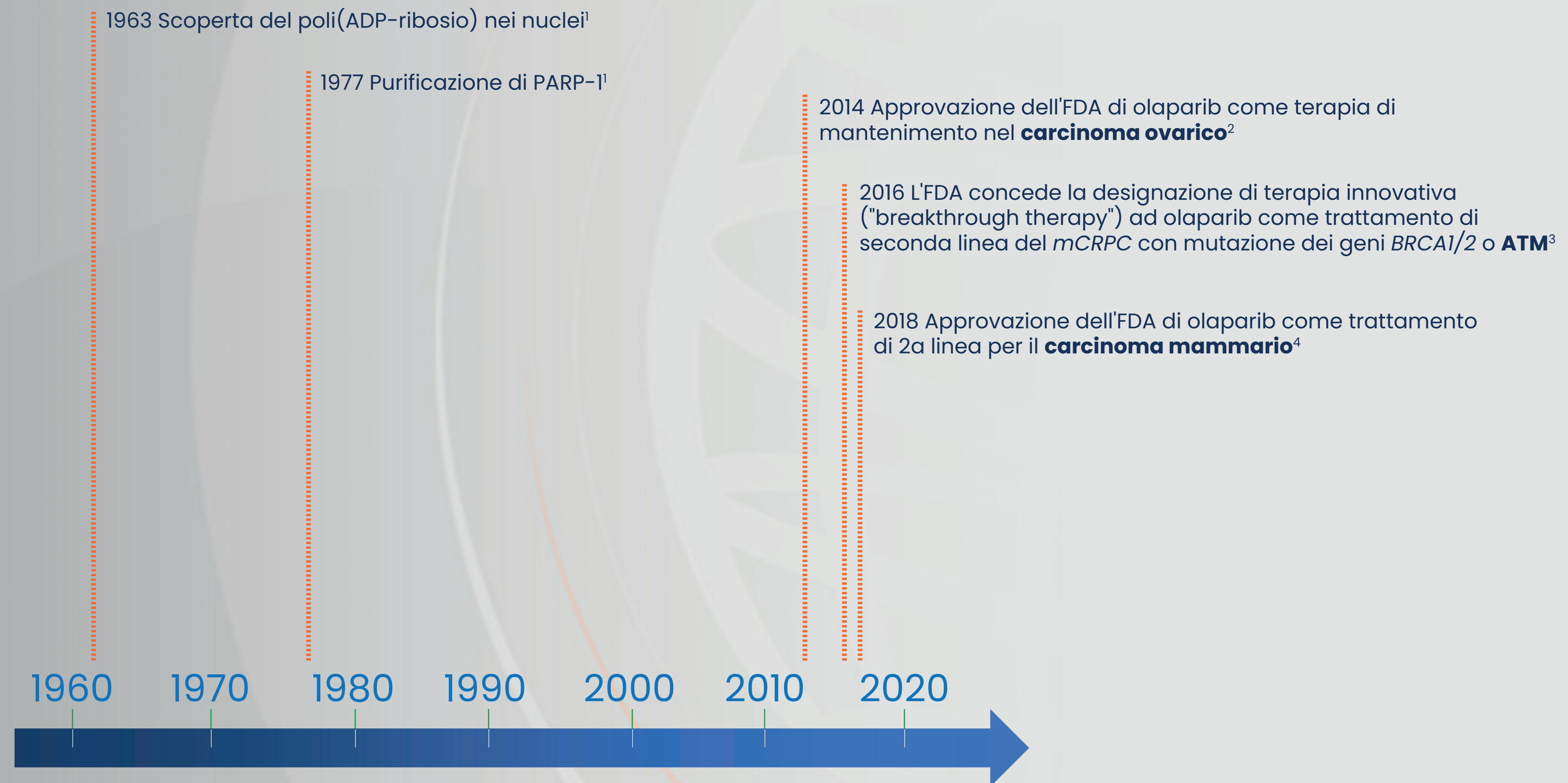
# Come funzionano i PARP-inibitori?

Le rotture a singolo filamento del DNA vengono riparate dalle proteine PARP<sup>1</sup>



**Se il pathway dell'HRR è compromesso da un inibitore PARP e dalla presenza di mutazioni, si verifica un'interazione sintetica letale, la cellula tumorale non è in grado di riparare il suo DNA e si verifica l'apoptosi**

# I PARP-inibitori hanno una lunga tradizione

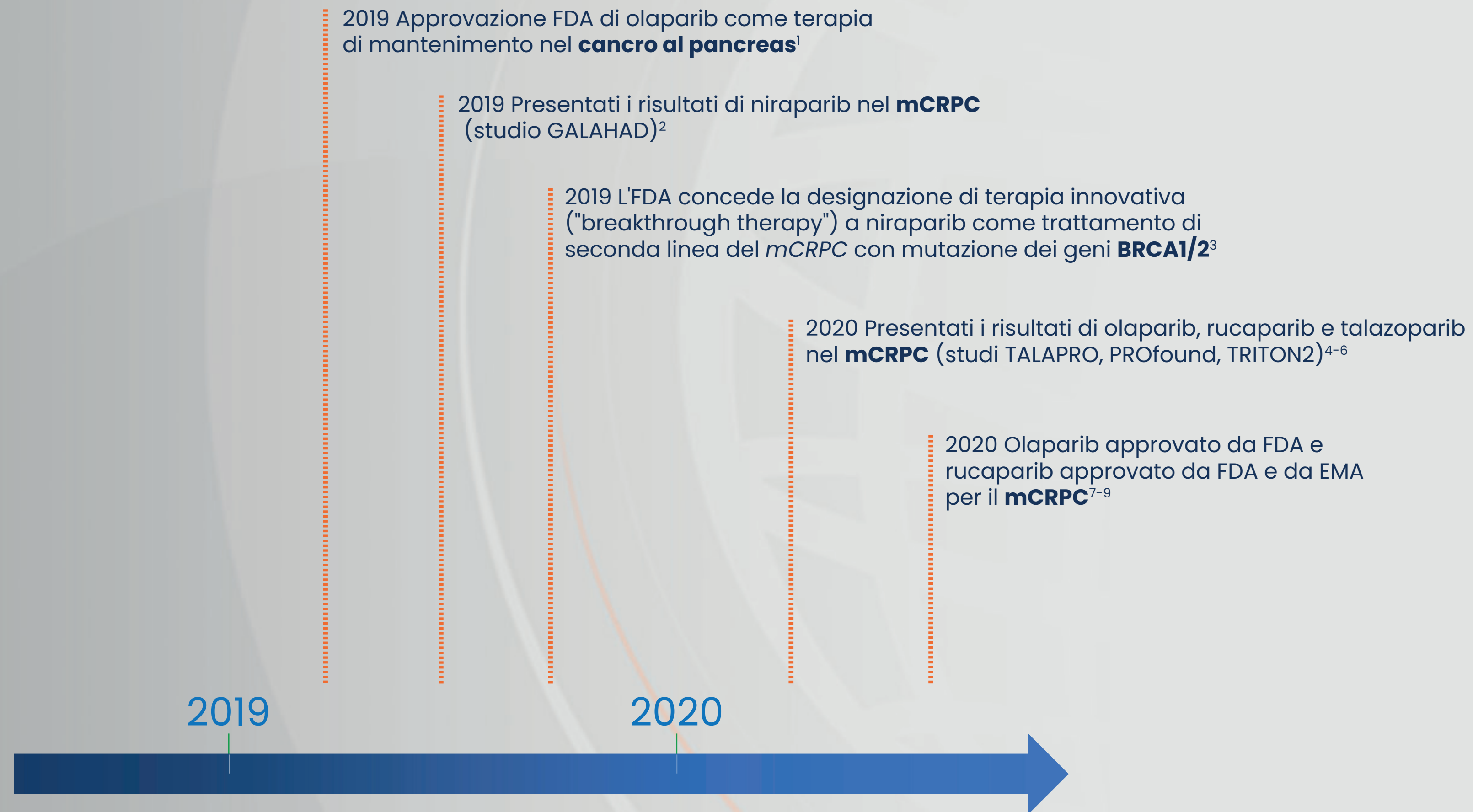


FDA, U.S. Food and Drug Administration.

1. Rouleau M, et al. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:293–301; 2. NDA 206162 for the New Molecular Entity (NME) 3 February 2014. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021); 3.

3. Martin GA, et al. *Pharmacotherapy* 2017;11:1406–14; 4. La FDA approva olaparib per la linea germinale. Carcinoma mammario metastatico con mutazione del gene BRCA. 12 gennaio 2018 Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021).

# I PARP-inibitori hanno una lunga tradizione



EMA, European Medicines Agency.

La FDA approva olaparib per l'adenocarcinoma pancreatico metastatico gBRCAm. 27 dicembre 2019. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021); 2. Smith MR, et al. *Ann Oncol*. 2019;30:v884-5; 3. La FDA concede la designazione di terapia innovativa ("breakthrough therapy") a niraparib per mCRPC. 4 ottobre 2019. Disponibile su [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com) (verificato il 24 febbraio 2021); 4. de Bono J, et al. *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):5566; 5. de Bono J, et al. *N Engl J Med* 2020;382:2091-102; 6. Abida W, et al. *J Clin Oncol* 14 August 2020; 7. La FDA approva olaparib per il tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazione dei geni HRR. 19 maggio 2020. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021); 8. Olaparib. Sintesi del parere. Agenzia europea per i medicinali. 17 settembre 2020. Disponibile su [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (verificato il 24 febbraio 2021); 9. La FDA ha approvato con procedura accelerata rucaparib per il tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazione dei geni BRCA. 15 maggio 2020. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021).



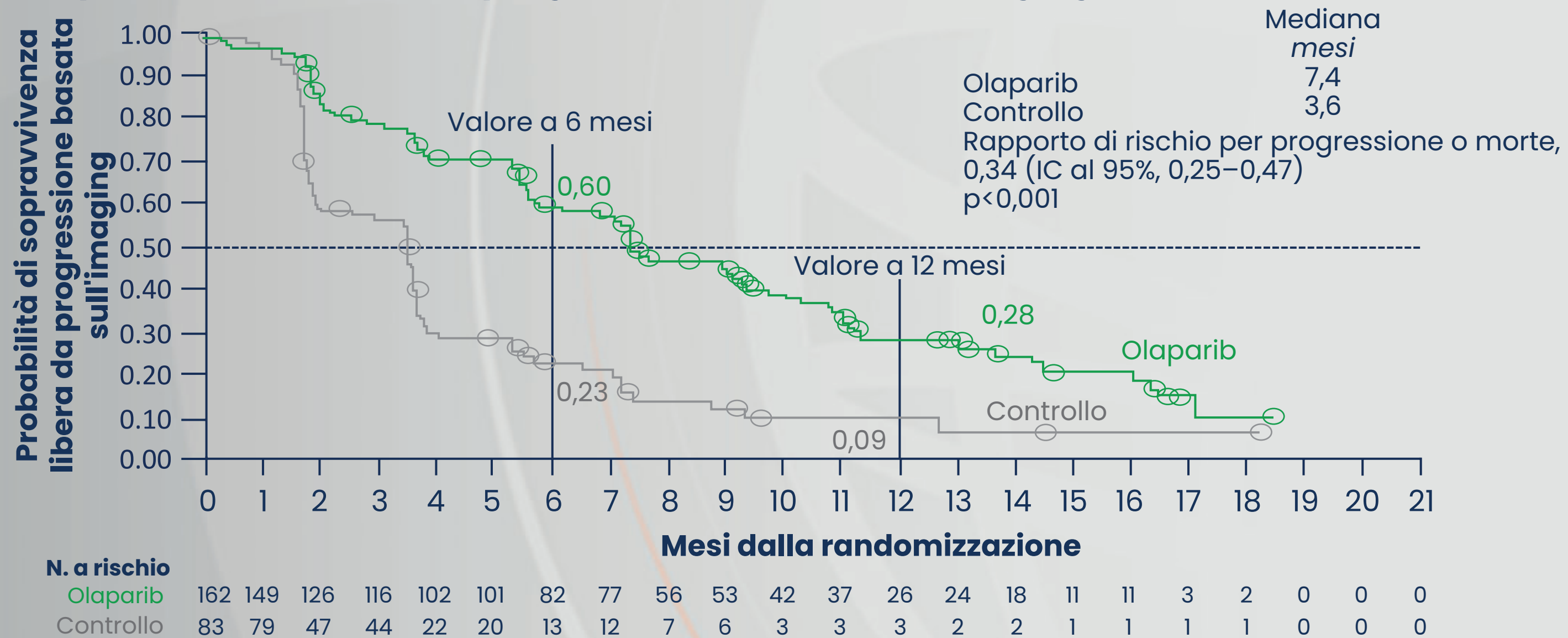
# Efficacia di olaparib nel mCRPC: Studio PROfound

## Studio clinico di Fase III


**245 uomini con almeno un'alterazione a carico di BRCA1, BRCA2 o ATM**

**Olaparib vs enzalutamide oppure abiraterone acetato**

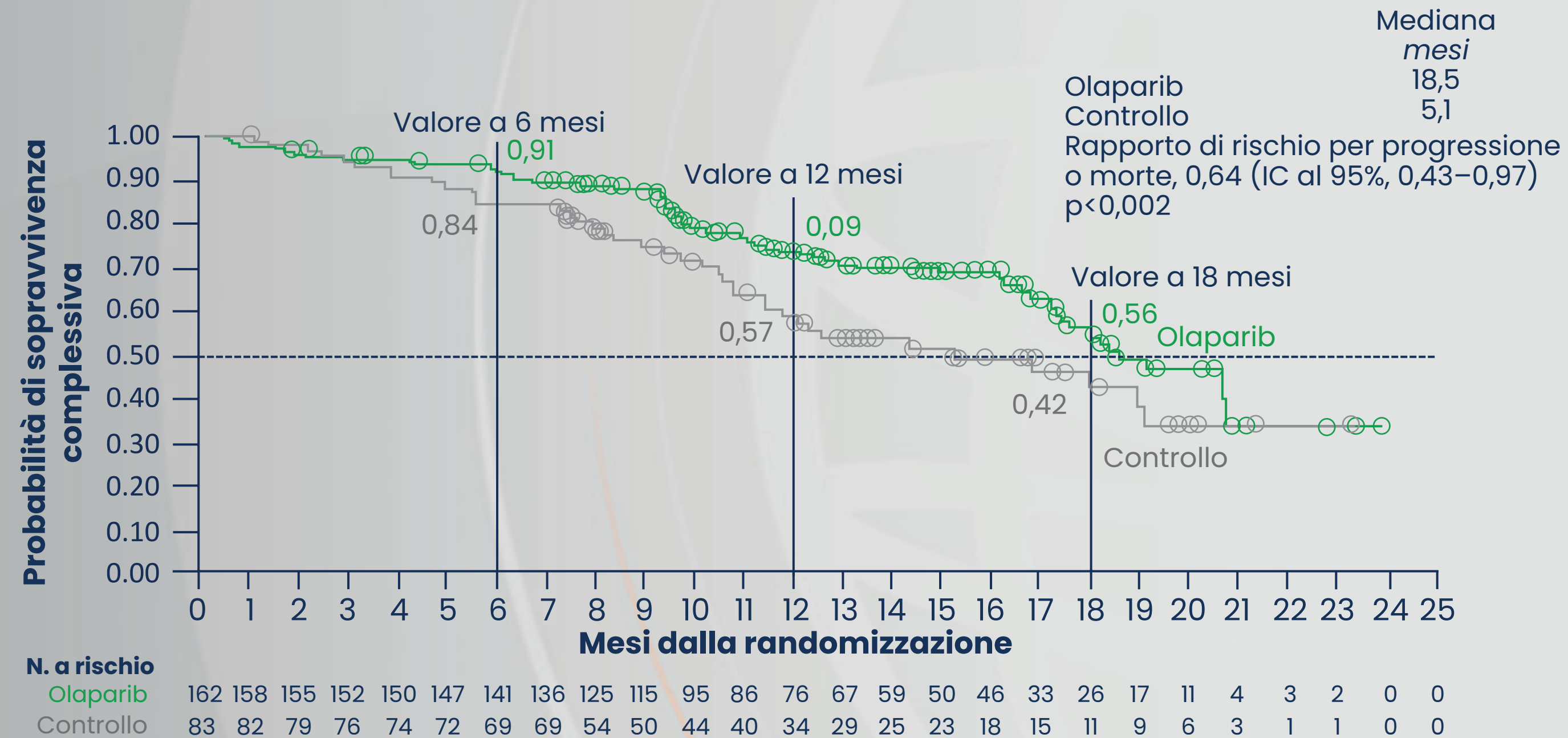
### Sopravvivenza libera da progressione basata sull'imaging nella coorte A



**Olaparib ha aumentato significativamente la PFS negli uomini con mCRPC e una mutazione BRCA1/BRCA2 o ATM**

# Efficacia di olaparib nel mCRPC: Studio PROfound

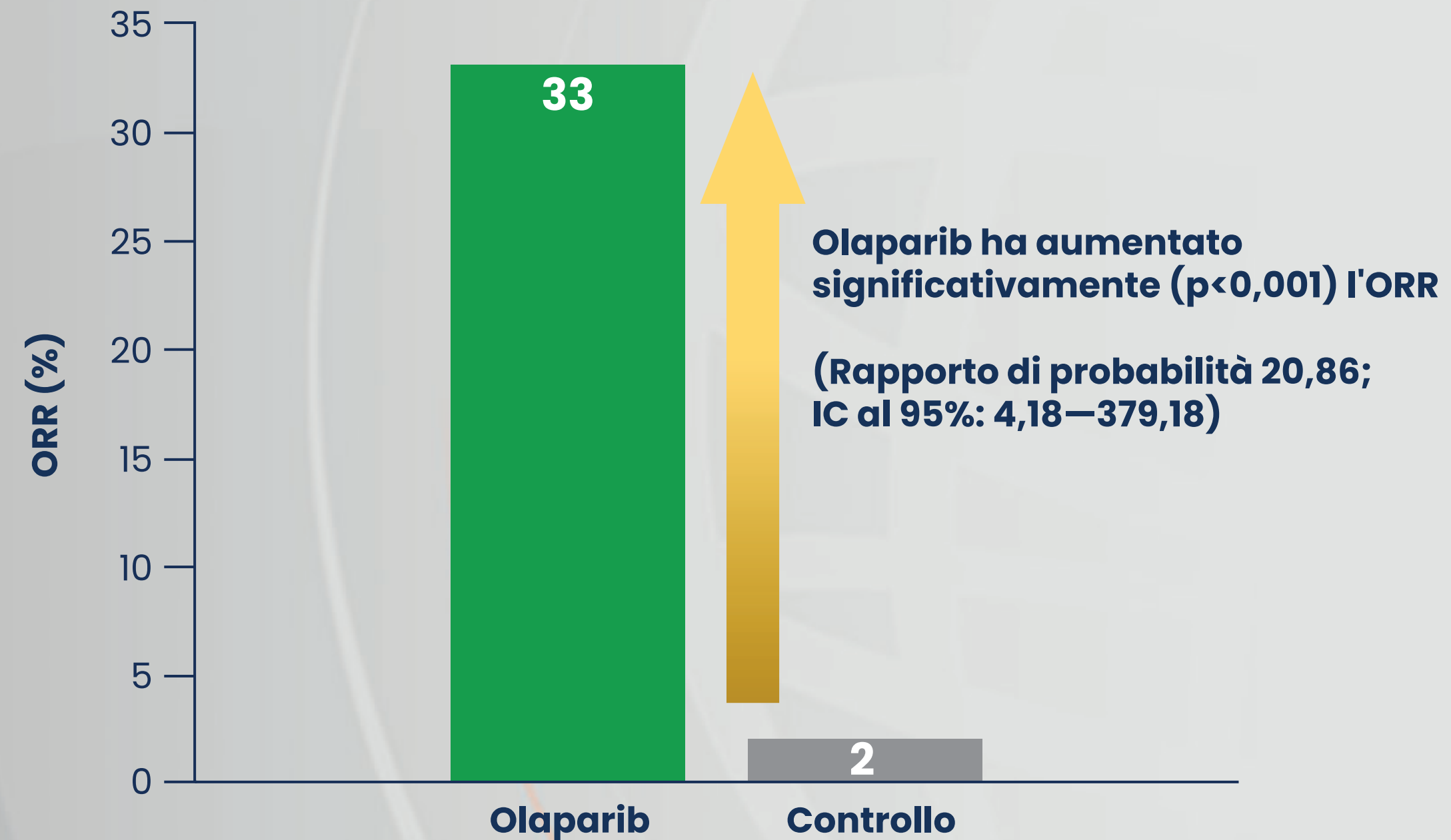
## Probabilità di sopravvivenza complessiva nella coorte A



**Olaparib ha aumentato significativamente l'OS negli uomini affetti da mCRPC e una mutazione *BRCA1/BRCA2* o *ATM***

# Efficacia di olaparib nel mCRPC: Studio PROfound

Tasso di risposta complessiva

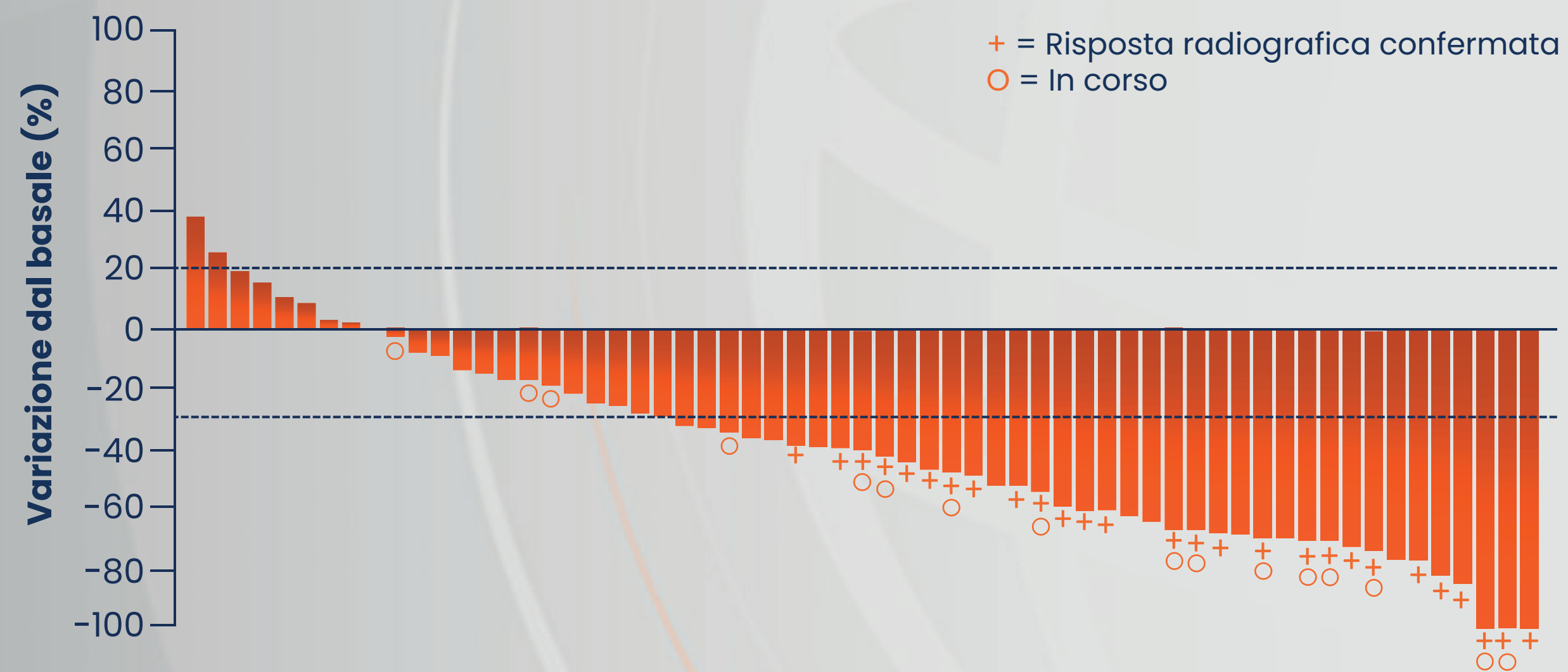


**Olaparib ha anche migliorato significativamente il tempo alla progressione del dolore, rispetto al controllo ( $p = 0,02$ )**

# Efficacia di rucaparib nel mCRPC: studio TRITON2

## Studio clinico di Fase II di rucaparib

 115 uomini con mutazioni BRCA precedentemente trattati con terapia diretta al recettore per gli androgeni e chemioterapia a base di taxani



**Rucaparib ha dimostrato risposte radiografiche e del PSA significative e un ORR del 43,5% in uomini affetti da mCRPC BRCA-mutato.**

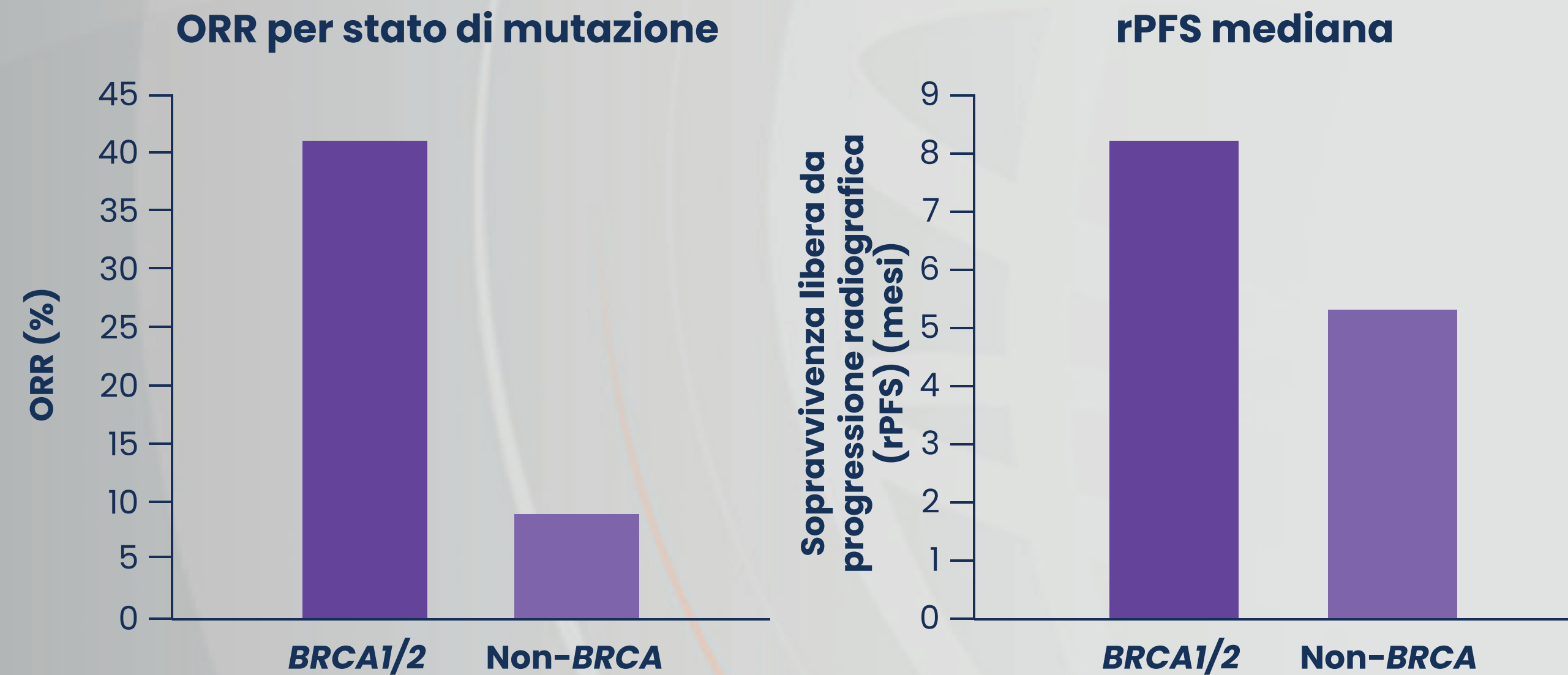
# Efficacia di niraparib in mCRPC: studio GALAHAD

## Studio clinico di Fase II di niraparib



81 uomini  
con mCRPC e deficit del  
gene di riparazione del DNA  
(n=46 con *BRCA1/2*)

– Progressione della malattia  
durante il trattamento con  
taxano e ART



**Niraparib ha dimostrato attività clinica in pazienti con mCRPC *BRCA1/2* rispetto a quelli con mutazioni non *BRCA***

# Efficacia di talazoparib nel mCRPC: Studio TALAPRO-1

## Studio clinico di fase II che valuta talazoparib

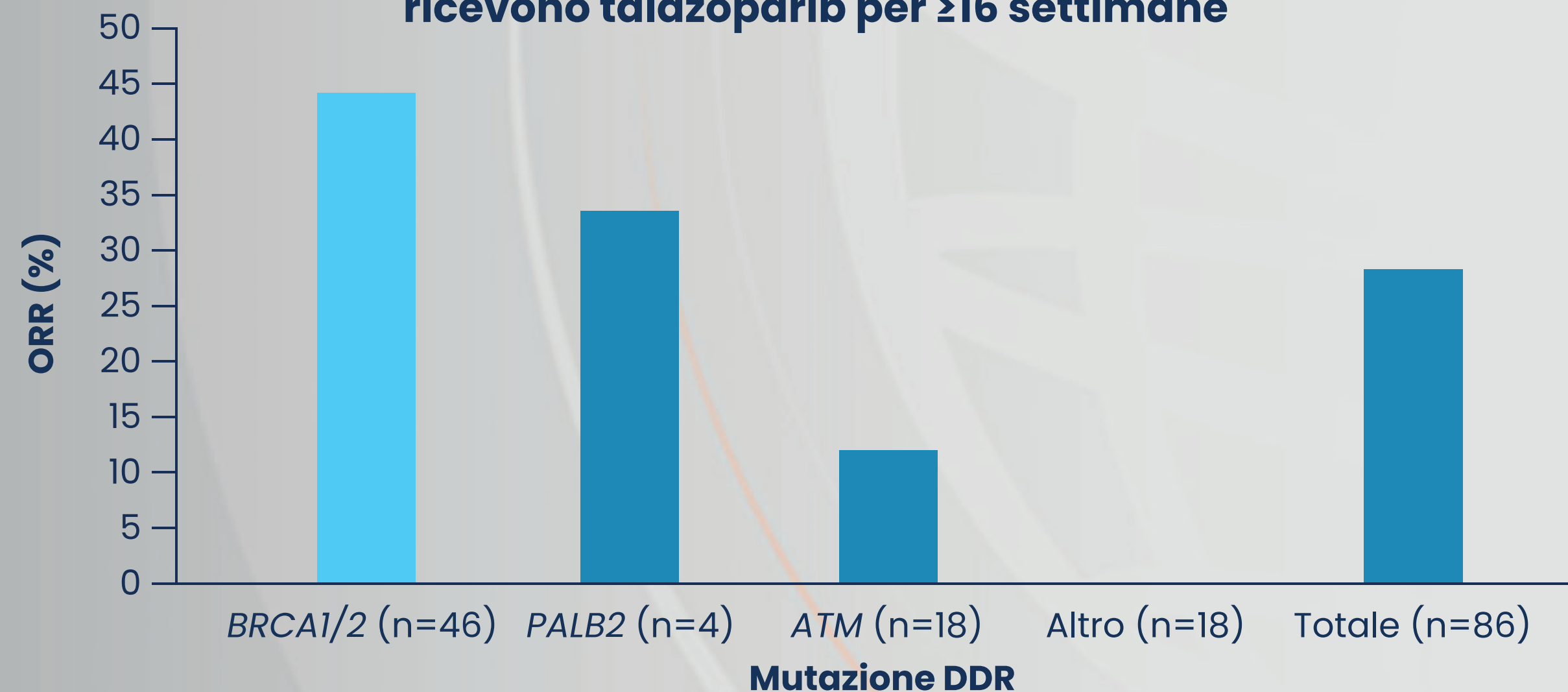


**113 uomini**  
con malattia misurabile  
dei tessuti molli, mCRPC  
progressivo e mutazione DDR

- Precedentemente trattati con docetaxel
- Progressione della malattia con enzalutamide o abiraterone acetato

In corso; risultati intermedi riportati, data di cut-off dic 2019

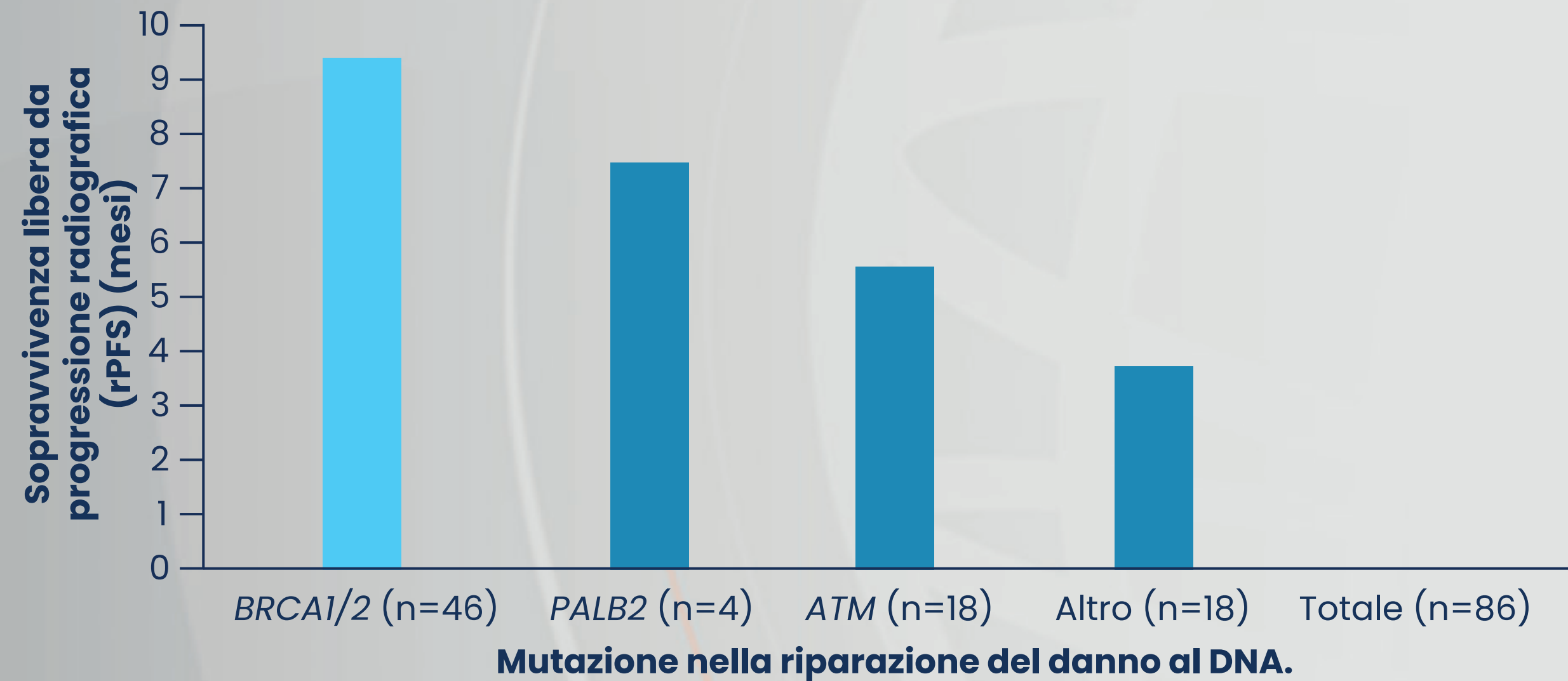
### Tasso di risposta obiettiva confermata nei pazienti che ricevono talazoparib per $\geq 16$ settimane



# Efficacia di talazoparib nel mCRPC: Studio TALAPRO-1

Sopravvivenza libera da progressione nei pazienti che ricevono talazoparib per  $\geq 16$  settimane

In corso; risultati intermedi riportati, data di cut-off dic 2019



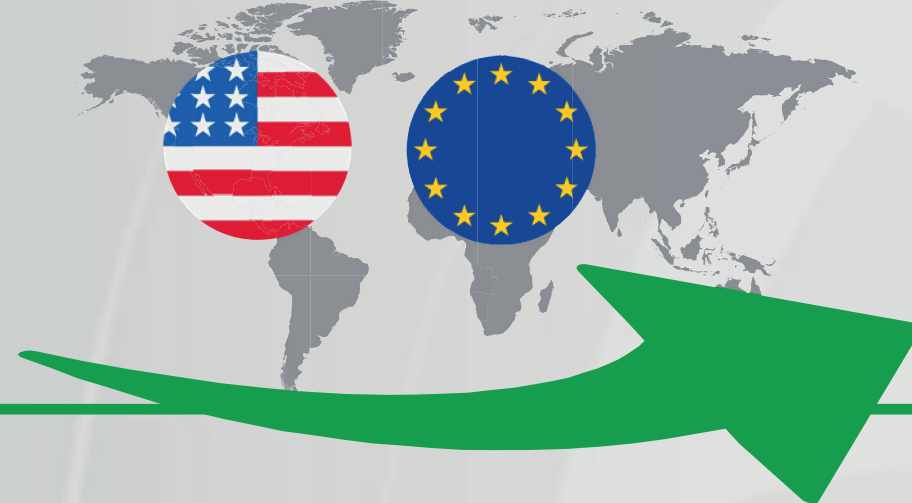
**La monoterapia con talazoparib ha dimostrato un'incoraggiante attività antitumorale negli uomini con mCRPC pr-trattata con docetaxel e alterazioni BRCA1/2**

# I PARP-inibitori sono approvati per mCRPC in Europa e negli Stati Uniti

## Olaparib



Risultati dello studio  
**PROfound**



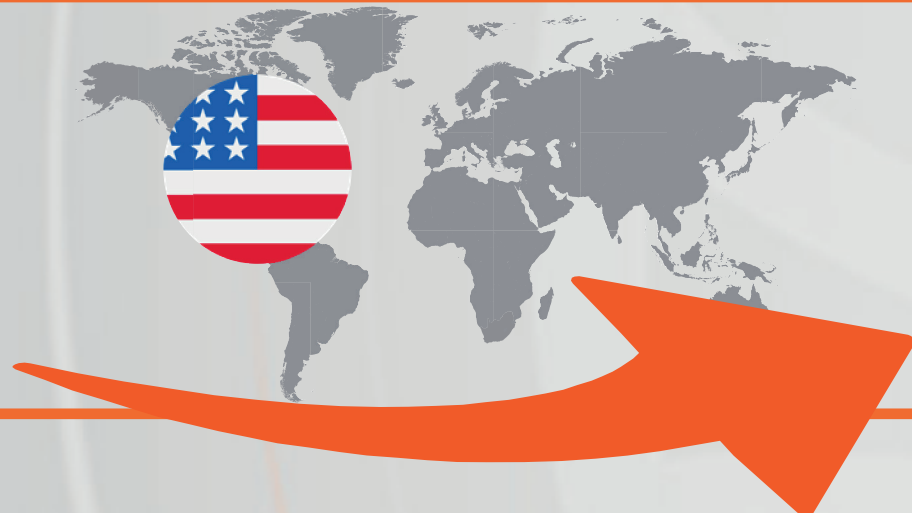
Approvazione di  
FDA ed EMA nel  
mCRPC<sup>1,2</sup>



## Rucaparib



Risultati dello studio  
**TRITON2**



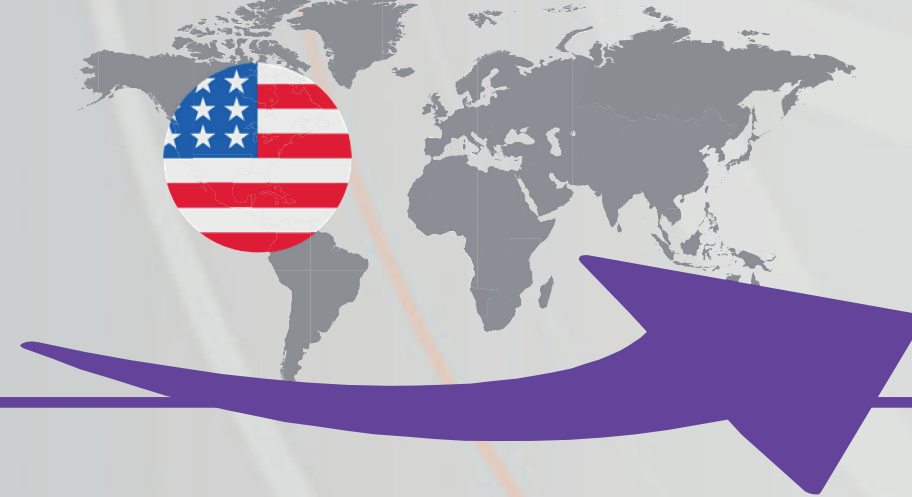
Approvazione  
dell'FDA nel  
mCRPC<sup>3</sup>



## Niraparib



Risultati dello studio  
**GALAHAD**



Designazione di  
Breakthrough  
Therapy da parte  
dell'FDA nel mCRPC<sup>4</sup>

## Talazoparib

Non ancora approvato, ma proseguono gli studi clinici nel mCRPC

BTD, designazione di terapia innovativa ("breakthrough therapy designation").

1. La FDA approva olaparib per il tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazione dei geni HRR. 19 maggio 2020. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021); 2. Olaparib. Sintesi del parere. Agenzia europea per i medicinali. 17 settembre 2020. Disponibile su [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (verificato il 24 febbraio 2021); 3. La FDA ha approvato con procedura accelerata rucaparib per il tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazione dei geni BRCA. 15 maggio 2020. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (verificato il 24 febbraio 2021); 4. La FDA concede la designazione di terapia innovativa ("breakthrough therapy") a niraparib per mCRPC. 4 ottobre 2019. Disponibile su [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com) (verificato il 24 febbraio 2021).



# **Strategie cliniche nella selezione dei pazienti per la terapia con inibitori di PARP**

# Test di mutazioni della linea germinale e somatica nel mCRPC

## Test della linea germinale (con consulenza genetica)

- Tutti quelli con carcinoma prostatico regionale o metastatico  $\geq$  alto rischio<sup>1</sup>
- Storia familiare positiva e sconosciuta<sup>1</sup>
- *Mutazione BRCA1/2*, sindrome di Lynch e altre mutazioni<sup>1</sup>
- Istologia cribrosa e carcinoma prostatico intraduttale associati a instabilità genomica ed esiti avversi<sup>2</sup>

## Test della linea germinale

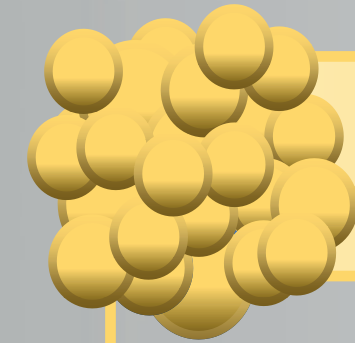
## Test della linea somatica

## Test della linea somatica

- Linea germinale positiva e negativa<sup>3</sup>
  - *Mutazioni ATM, BRCA1, PALB2* maggiormente prevalenti come mutazioni somatiche che di linea germinale nel mCRPC<sup>3</sup>
  - Le mutazioni somatiche DDR possono essere più comuni delle mutazioni della linea germinale nel mCRPC<sup>3</sup>

Sono necessari test sia della linea germinale che di quella somatica per identificare tutti i potenziali pazienti per PARP-inibitori<sup>4</sup>

# Biopsia tissutale e liquida per le mutazioni somatiche



## Biopsia tissutale: sfide<sup>1</sup>

- Varietà di tessuti da campionare e archiviare: tumore primario, fegato, linfonodi, ossa
- Biopsie ossee difficili
- Bassa resa del materiale
- Il trattamento può ridurre la qualità del DNA
- Eterogeneità del tumore ed evoluzione continua



## Biopsia liquida: soluzioni?

- Minimamente invasivo, accesso facile<sup>1</sup>
- Monitoraggio in tempo reale<sup>1</sup>
- Ripetizione durante il corso della malattia per guidare la terapia<sup>2</sup>
- Campionamento temporale durante la progressione della malattia quando CTC e ctDNA sono altamente prevalenti
- Elevata concordanza tra il tessuto e le biopsie liquide per le mutazioni "driver" del mCRPC<sup>3</sup>

**L'uso di PARP-inibitori richiede una biopsia positiva<sup>4</sup>**

# Raccomandazioni delle linee guida per l'uso dei PARP-inibitori nel mCRPC

Le linee guida NCCN versione 3.2020 riflettono i risultati degli studi PROfound e TRITON2 e le raccomandazioni della licenza FDA e raccomandano i PARP-inibitori per i seguenti pazienti:<sup>1</sup>

## Olaparib

- Gene per la riparazione per ricombinazione omologa
- Non PPP2R2A
- Linea germinale e/o somatica
- Precedentemente trattati con terapia diretta al recettore per gli androgeni

## Rucaparib

- Mutazione patogenetica a carico del gene *BRCA1* o *BRCA2*
- Linea germinale e/o somatica
- Precedentemente trattati con terapia diretta al recettore per gli androgeni + taxano
- Considerare rucaparib se il paziente non è adatto alla chemioterapia

- **Niraparib e talazoparib non ancora inclusi nelle linee guida NCCN**
- **Niraparib ha ottenuto la designazione di terapia innovativa ("breakthrough therapy designation")**
- **Sono in corso studi clinici su talazoparib nel mCRPC**

Linee guida EAU 2020: "...gli inibitori di PARP offrono una nuova ed interessante opportunità di personalizzare la terapia in base al profilo mutazionale di un tumore..."

# I PARP-inibitori sono adatti al mio paziente?

## Considerare gli obiettivi terapeutici<sup>1-3</sup>



# I PARP-inibitori sono tutti uguali? Consideriamo l'intrappolamento e la potenza della PARP

	Olaparib	Rucaparib	Talazoparib	Niraparib
PARP-inibitori <sup>1</sup>	II	III	II	III
Allosteria PARP-1 <sup>1</sup>	Non allosterico	Allosterico	Non allosterico	Allosterico
Impatto sull'affinità della PARP-1 per il DNA <sup>1</sup>	Piccolo incremento	Decremento	Piccolo incremento	Decremento
Profilo di intrappolamento <sup>1</sup>	Ritenzione	Rilascio	Ritenzione	Rilascio
IC <sub>50</sub> (per PARP-1) <sup>2</sup>	1,94 nM <sup>2</sup>	1,98 nM <sup>2</sup>	0,57 nM <sup>2</sup>	3,8 nM <sup>3</sup>

# I PARP-inibitori sono tutti uguali? Considerare la somministrazione

PARP-inibitori	Via di somministrazione	Posologia	Indicazioni di somministrazione
<b>Olaparib<sup>1</sup></b>	Orale 	Due volte al giorno	Nessun effetto correlato al cibo
<b>Niraparib<sup>2</sup></b>	Orale 	Una volta al giorno	Nessun effetto correlato al cibo
<b>Rucaparib<sup>3</sup></b>	Orale 	Due volte al giorno	Nessun effetto correlato al cibo
<b>Talazoparib<sup>4</sup></b>	Orale 	Una volta al giorno	Nessun effetto correlato al cibo

1. Olaparib 100 mg compresse rivestite con film, SmPC. 3 Nov 2020. Disponibile su: [www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc#gref](http://www.medicines.org.uk/emc/product/9204/smpc#gref) (verificato il 17 febbraio 2021);

2. Niraparib 100 mg capsule rigide, RCP. 27 Oct 2020. Disponibile su: [www.medicines.org.uk/emc/product/8828/smpc#gref](http://www.medicines.org.uk/emc/product/8828/smpc#gref) (verificato il 17 febbraio 2021);

3. Rucaparib 200 mg compresse rivestite con film. RCP. Dic 2020. Disponibile su: [www.medicines.org.uk/emc/product/10027/smpc#gref](http://www.medicines.org.uk/emc/product/10027/smpc#gref) (verificato il 17 febbraio 2021);

4. Talazoparib 0.25 mg capsule rigide, RCP. Sett. 2020. Disponibile su: [www.medicines.org.uk/emc/product/10734/smpc#gref](http://www.medicines.org.uk/emc/product/10734/smpc#gref) (verificato il 17 febbraio 2021);

# I PARP-inibitori sono tutti uguali? Considerare la sicurezza

	<b>Olaparib</b>	<b>Rucaparib</b>	<b>Talazoparib</b>	<b>Niraparib</b>
<b>Studio</b>	ProFOUND <sup>1</sup> (N=256)	TRITON2 <sup>2</sup> (N=115)	TALAPRO-1 <sup>3</sup> (N=113)	GALAHAD <sup>4</sup> (N=81)
<b>AE (%)</b>	Tutti i gradi			Grado 3/4
<b>Anemia</b>	46%	43.5%	42.5%	29%
<b>Nausea</b>	41%	52.2%	32.7%	-
<b>Affaticamento/astenia</b>	41%	61.7%	42.5%	-
<b>Trombocitopenia</b>	--		19.5%	15%
<b>Neutropenia</b>	--		13.3%	7%

AE, eventi avversi.

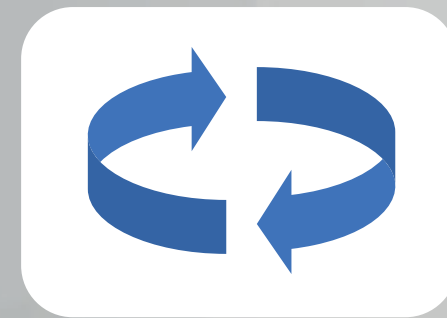
1. de Bono J, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:2091-102; 2. Abida W, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:3763-72; 3. de Bono J, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38(15\_suppl):5566;

4. Smith MR, et al. *Ann Oncol.* 2019;30:v884-5.



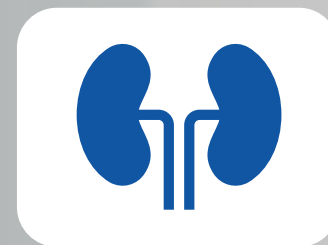
# I PARP-inibitori sono tutti uguali? Considerare il metabolismo

## Metabolismo



- Olaparib e rucaparib metabolizzati tramite il citocromo P4501-
  - Olaparib tramite CYP3A4/5<sup>2</sup>
  - Rucaparib tramite CYP2D6 e tramite CYP1A2<sup>1</sup>
- Niraparib metabolizzato dall'idrolisi dell'ammide catalizzata dalla carbossilesterasi (principalmente metabolismo epatico).<sup>1</sup> Nessuna interazione con CYP
- Talazoparib viene eliminato principalmente attraverso i reni con un metabolismo epatico minimo<sup>3</sup>

## Compromissione renale



- Grave – evitare olaparib<sup>2</sup> e rucaparib<sup>4</sup>
- Non sono stati condotti studi clinici in questa popolazione

## Compromissione epatica



- Evitare talazoparib<sup>3</sup> in caso di compromissione epatica moderata
- Evitare olaparib,<sup>2</sup> rucaparib,<sup>4</sup> talazoparib<sup>3</sup> in caso di compromissione epatica grave
- Non sono stati condotti studi clinici in questa popolazione

# Come selezionare un PARP-inibitore: fattori chiave

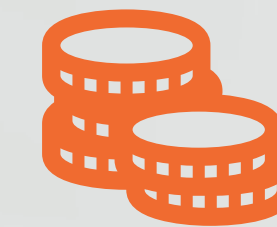
## Accessibilità

- Approvazione regolamentare
- Regolamenti e linee guida locali



## Economicità

- Rimborso assicurativo
- Programmi di accesso per i pazienti



## Test

- Disponibilità di campioni per i test di mutazione<sup>1,2</sup>



# PARP-inibitori per mCRPC: a che punto siamo?



## Olaparib

Studio di Fase III in aperto  
PROfound segnalato<sup>1</sup>

mCRPC  
con mutazioni  
HRR

FDA  
ed  
EMA<sup>2,3</sup>

## Rucaparib

TRITON2 Fase II  
segnalato,<sup>4</sup> Fase III  
reclutamento<sup>5</sup>

mCRPC  
con mutazioni  
*BRCA*

FDA<sup>6</sup>

## Niraparib

GALAHAD  
Fase II  
in corso<sup>7</sup>

mCRPC  
con mutazioni  
*BRCA*

FDA  
(BTD)<sup>8</sup>

## Talazoparib

TALAPRO2  
Fase III  
in corso<sup>9</sup>

mCRPC  
con mutazioni  
DDR

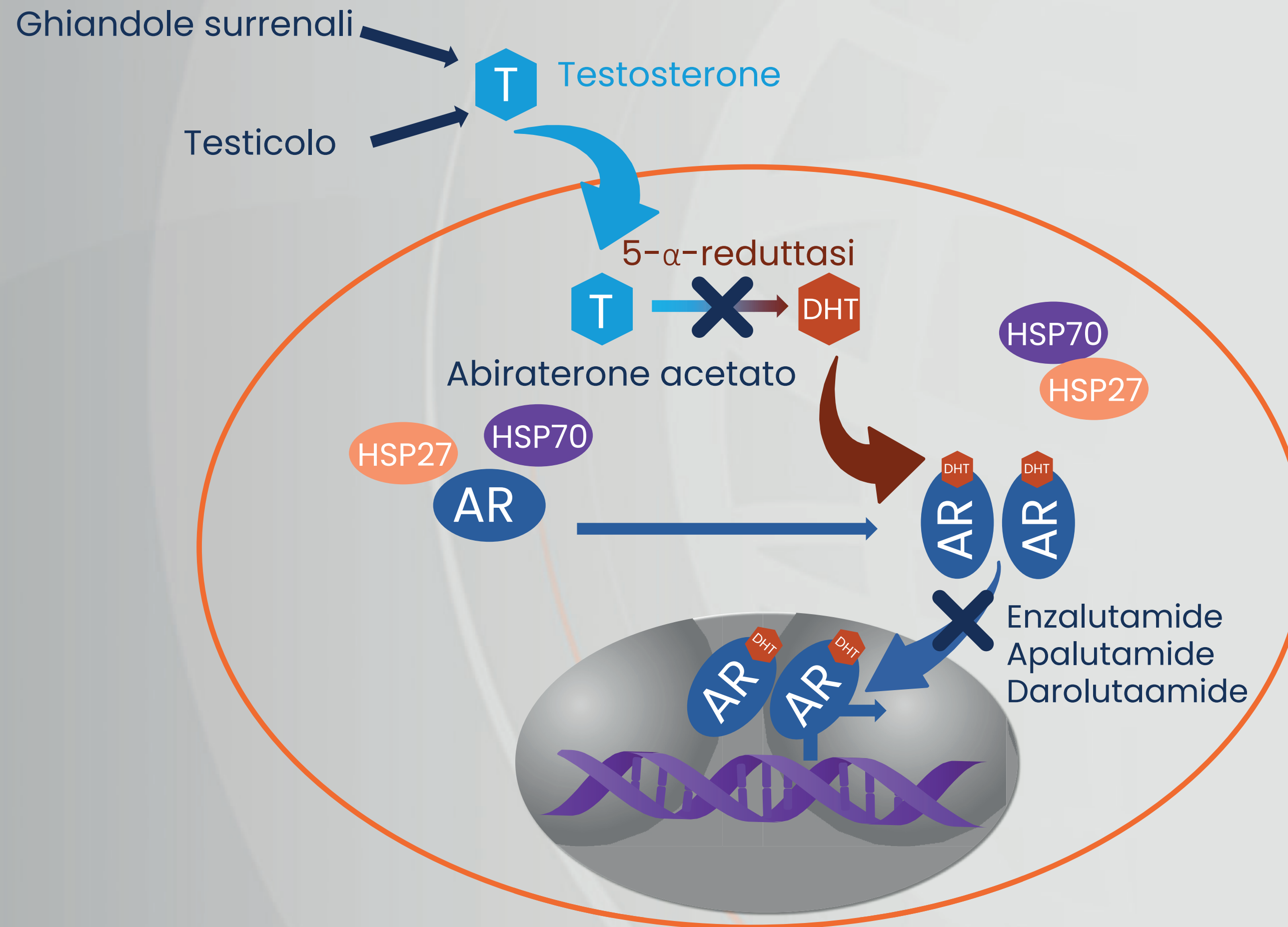
Non  
ancora  
approvato

BTD, designazione di terapia innovativa ("breakthrough therapy designation").

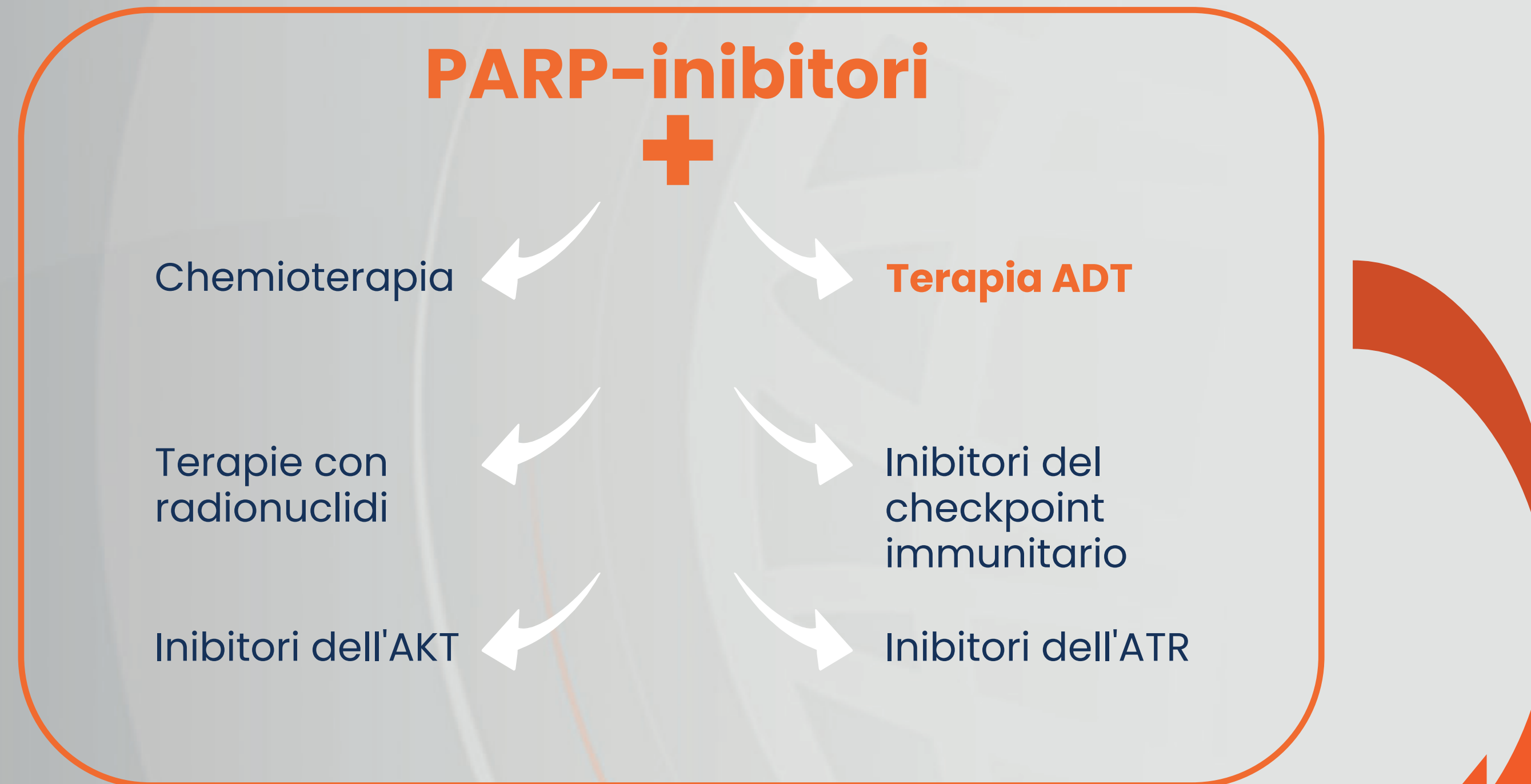
1. de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382:2091-102; 2. La FDA approva olaparib per il tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazione dei geni HRR. 19 maggio 2020. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov); 3. Olaparib. Sintesi del parere. Agenzia europea per i medicinali. 17 settembre 2020. Disponibile su [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); 4. Abida W, et al. J Clin Oncol. 2020;38:3763-72; 5. NCT02975934. Disponibile su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); 6. La FDA ha approvato con procedura accelerata rucaparib per il tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione con mutazione dei geni BRCA. 15 maggio 2020. Disponibile su [www.fda.gov](http://www.fda.gov); 7. NCT0284436. Disponibile su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); 8. La FDA concede la designazione di terapia innovativa ("breakthrough therapy") a niraparib per mCRPC; 9 NCT03395197. Disponibile su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Tutti i siti web sono stati verificati il 24 febbraio 2021.

**Nuove ed emergenti combinazioni di  
inibitori PARP per il carcinoma prostatico**

# Le terapie anti-androgeni e di deprivazione androgenica sono il pilastro del trattamento del carcinoma prostatico



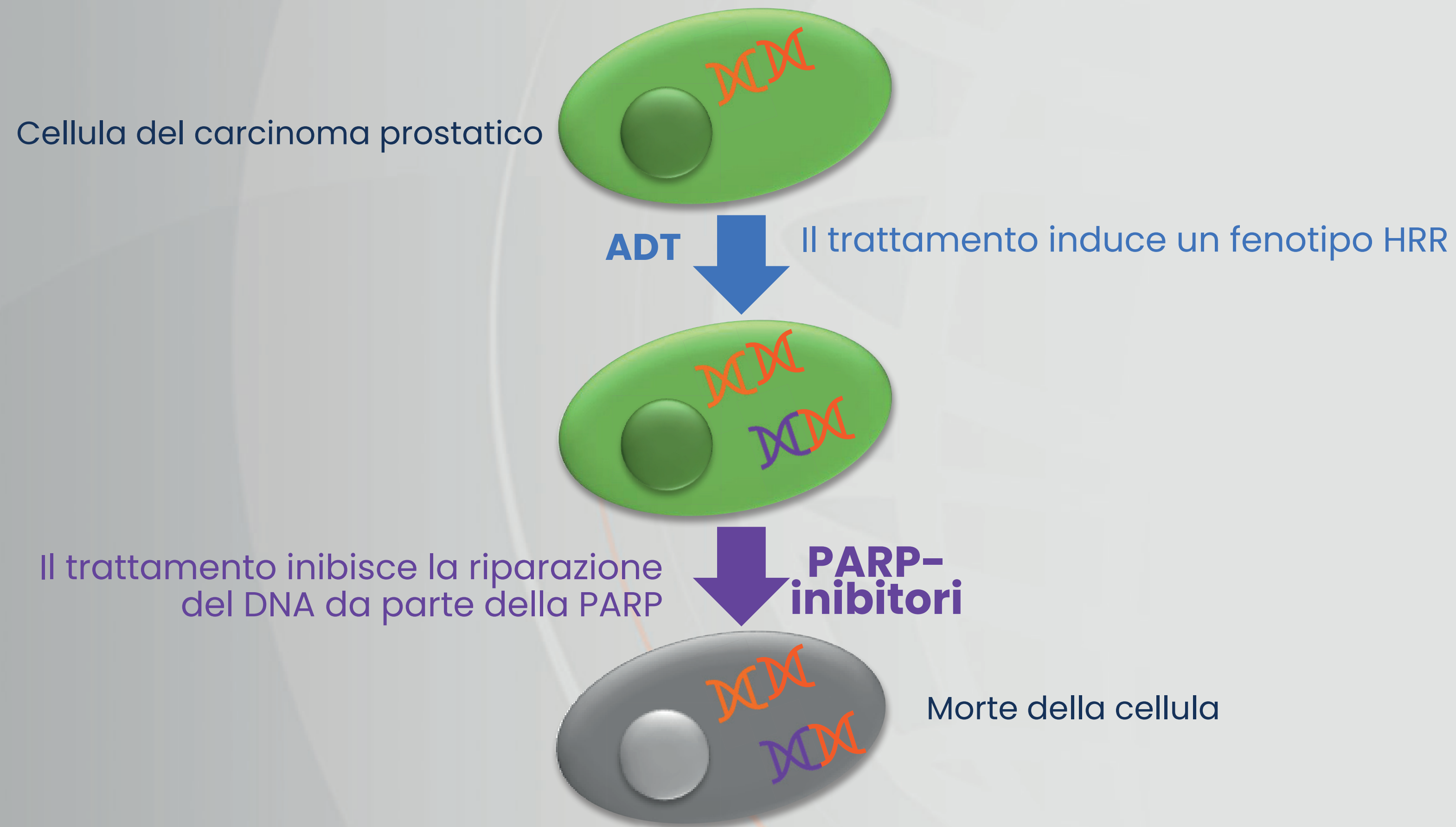
# I PARP-inibitori possono essere usati in combinazione nel mCRPC? Le indagini sono in corso



**La combinazione di inibitore della segnalazione AR + PARPi ha mostrato il maggior potenziale per cambiare il paradigma di trattamento del mCRPC**

# C'è un motivo per combinare i PARPi e gli inibitori della segnalazione AR?

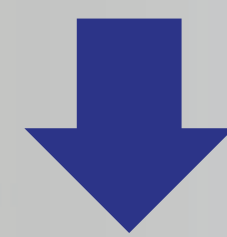
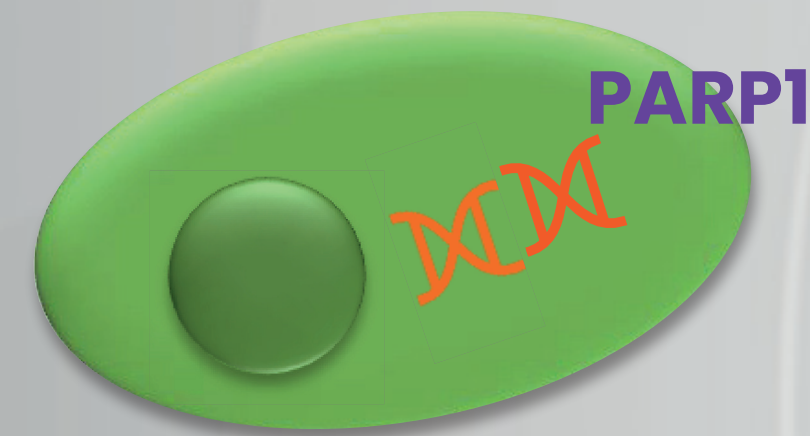
**Nuovi agenti ormonali inducono la sensibilità all'inibizione di PARP**



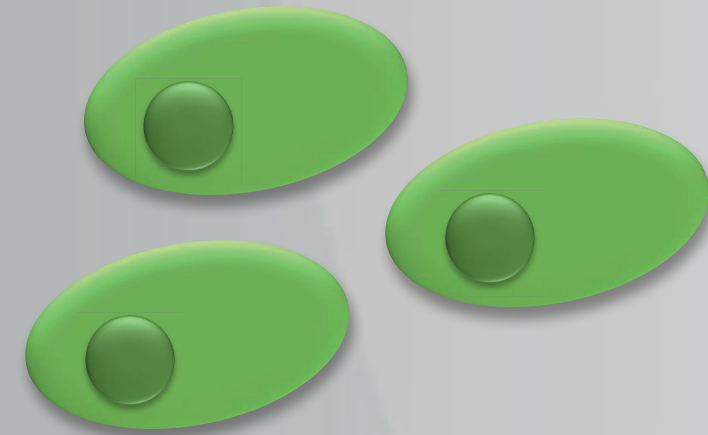
# C'è un motivo per combinare i PARPi e gli inibitori della segnalazione AR?

Sinergia tra PARP1 e regolazione della via di segnalazione ormonale

Recettore AR

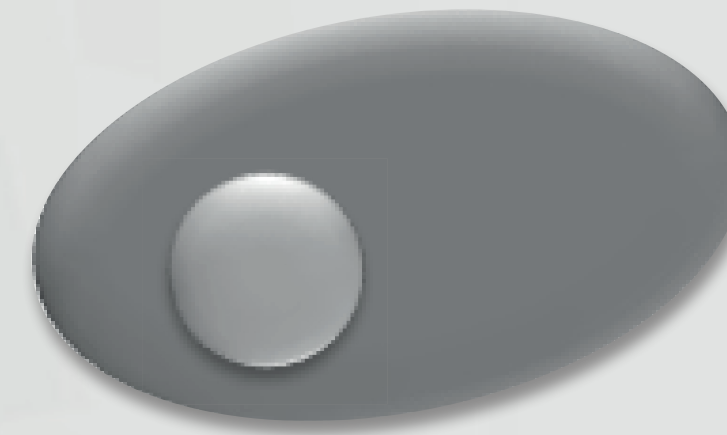
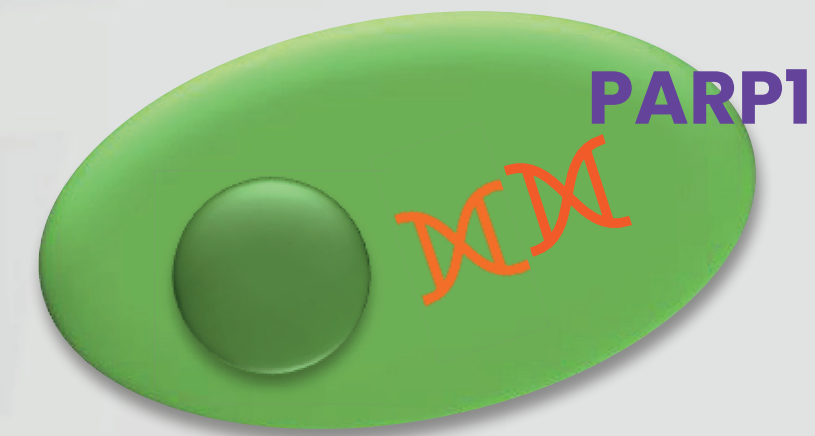


Crescita delle cellule tumorali  
Mantenimento della resistenza  
alla castrazione



Morte della cellula

ADT



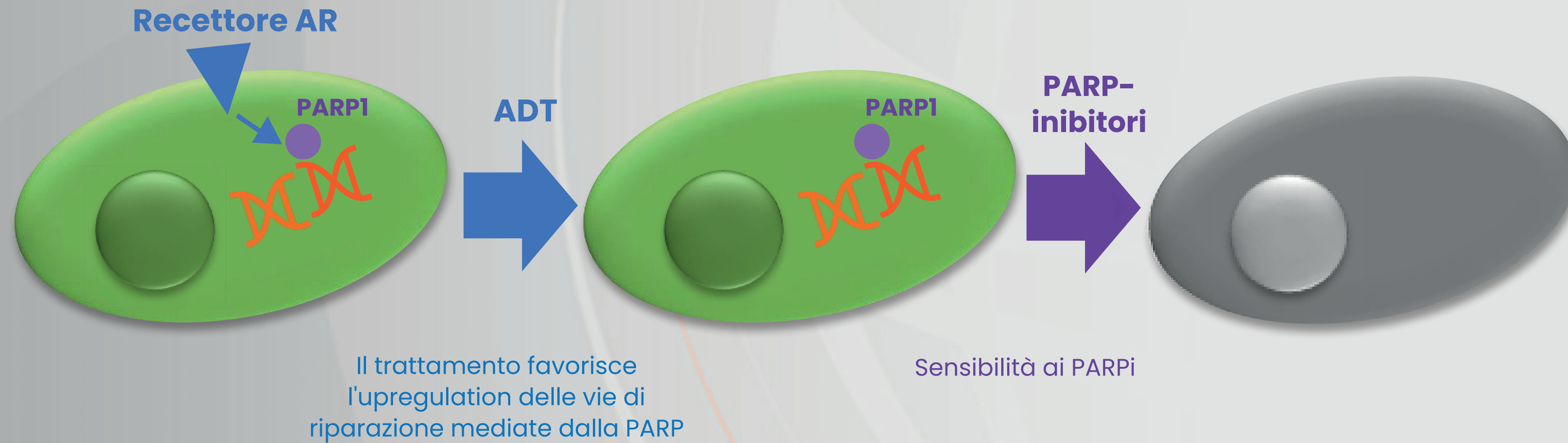


# Qual è il ruolo ottimale dei PARP-inibitori nel mCRPC?

L'ADT favorisce l'upregulation della PARP

Cellula del carcinoma prostatico

Morte della cellula



# Niraparib in combinazione con un ADT: Studio MAGNITUDE

In corso



Reclutamento

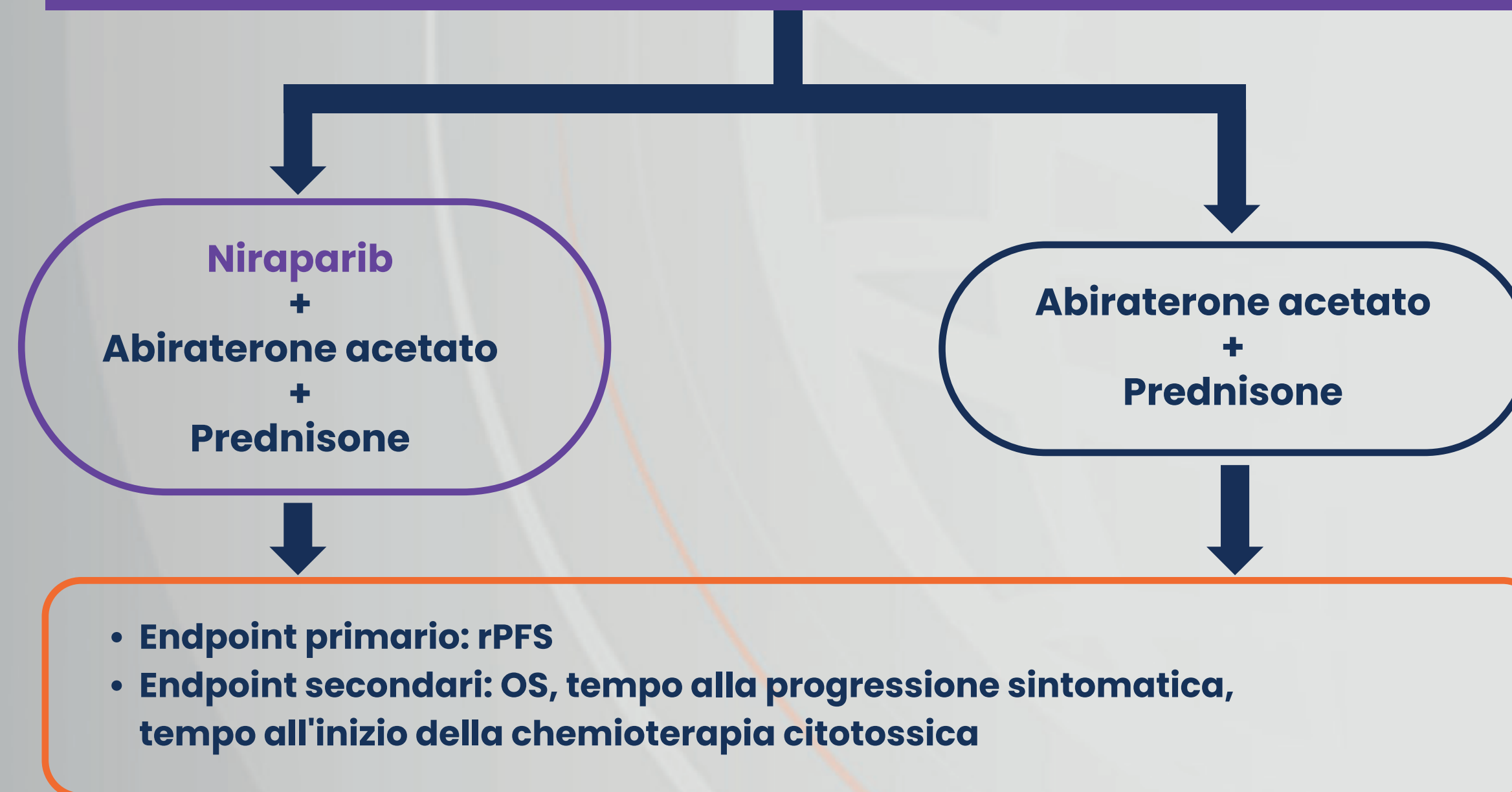


## Studio clinico di Fase III



**1.000 uomini**

- Stato identificato del DRD
- Punteggio di  $\leq 3$  sul Brief Pain Inventory-modulo breve domanda 3 (dolore peggiore nelle ultime 24 ore)
- Non è stato somministrato un trattamento in contesto metastatico resistente alla castrazione diverso da ADT in corso e  $\leq 4$  mesi di abiraterone acetato più prednisone



# Olaparib in combinazione con un ADT: Studio PROpel

In corso



Reclutamento



Arruolamento chiuso



## Studio clinico di Fase III



**720 uomini**

- Stato identificato del DRD
- Deprivazione androgenica in corso con analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine o orchiectomia bilaterale
- Prove documentate di malattia progressiva
- Aspettativa di vita di almeno 6 mesi

**Olaparib  
+  
Abiraterone acetato**

**Abiraterone  
acetato**

- **Endpoint primario: rPFS**
- **Numerosi endpoint secondari**

# Talazoparib in combinazione con un ADT: Studio TALAPRO-2

In corso



Reclutamento



## Studio clinico di Fase III



1.037 uomini

- Malattia asintomatica o minimamente sintomatica
- Malattia progressiva all'ingresso nello studio
- Stato prestazionale ECOG 0 di 1
- Aspettativa di vita di almeno 12 mesi
- Precedentemente trattato con NHT o un taxano
- Non ha ricevuto in precedenza nuovi agenti inibitori dell'asse degli androgeni

Talazoparib  
+  
Enzalutamide

Enzalutamide

- **Endpoint primario: rPFS**
- **Endpoint secondari: OS; risposta del PSA  $\geq$ 50%; tempo alla progressione del PSA, evento scheletrico, chemio, antineoplastica, inizio degli oppiacei; AE; PRO**

**PARP-  
inibitori + ADT → Effetto sinergico**



**Sono in corso studi di fase III su PARPi più ADT**



**I risultati sono attesi con ansia!**

**Ulteriori progressi per i nostri pazienti con mCRPC**

