

INTRODUZIONE

Apertura presentatore:

Benvenuti alla sessione di Formazione Medica Continua su ReachMD. Questa attività in divisa in 7 parti, intitolata Global Perspectives on PARP Inhibitor Combinations in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Match Play: European vs. US Integration in Practice: (Match Play sulle Prospettive Globali sulle Combinazioni di Inibitori PARP nel Cancro alla Prostata Metastatico Resistente alla Castrazione: Integrazione europea rispetto a quella statunitense nella pratica) è sviluppato da AXIS Medical Education ed è supportato da una sovvenzione di Pfizer. Prima di iniziare questa attività, assicuratevi di aver letto le dichiarazioni di divulgazione e gli obiettivi di apprendimento.

Ecco il dottor Neeraj Agarwal

Dottor Agarwal:

Tre combinazioni di PARP inibitori sono state approvate dalla FDA nel 2023 come trattamento di prima linea del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione e due combinazioni sono approvate in Europa. Come, perché e in quali popolazioni di pazienti dovremmo usarli? Questo è l'ECM su ReachMD, e oggi esaminiamo alcune questioni molto importanti che riguardano l'uso delle terapie combinate con gli inibitori PARP.

Sono il dottor Neeraj Agarwal. Sono un Oncologo Medico specializzato in Urologia e Professore di Medicina presso l'Istituto Oncologico Huntsman presso l'Università dello Utah a Salt Lake City negli Stati Uniti.

L'attività di oggi, ispirata alla Ryder Cup, vedrà i nostri esperti oncologi medici e urologi rispondere a domande riguardanti l'uso di combinazioni di inibitori di PARP nel cancro alla prostata metastatico resistente alla castrazione in una discussione in stile "Match-Play", valutando le prospettive sia degli Stati Uniti che dell'Europa sugli sviluppi recenti nel campo.

PRIMO ARGOMENTO: MECCANISMO D'AZIONE

Dottor Agarwal:

Quindi, per prima cosa, prepariamo il terreno per la discussione sul match play rivedendo brevemente il meccanismo d'azione e il razionale delle combinazioni di PARP inibitori nel carcinoma prostatico metastatico resistente al castrato.

Allora Elena, vorrei iniziare con lei. Se potesse illustrarci il meccanismo d'azione delle terapie mirate al recettore degli androgeni (AR), posso successivamente discutere il meccanismo d'azione degli inibitori di PARP e la ragione per cui combinare entrambi.

Dottoressa Castro:

Sì, attualmente esistono inibitori della segnalazione del recettore degli androgeni con due meccanismi d'azione. Uno di questi è l'abiraterone acetato, che inibisce la biosintesi degli androgeni inibendo uno dei citocromi coinvolti nella loro produzione, e abbiamo anche gli inibitori diretti del recettore degli androgeni, ovvero enzalutamide, apalutamide, darolutamide. E ciò che fanno è competere con il ligando del recettore degli androgeni, influenzando anche l'internalizzazione del recettore degli androgeni nel nucleo e interrompendo la trascrizione di alcuni geni regolati dal recettore degli androgeni.

Dottor Agarwal:

Perfetto. Per quanto riguarda gli inibitori PARP, sappiamo che sono già stati approvati nello spazio mCRPC, sotto forma di olaparib e rucaparib, e ora abbiamo altre tre combinazioni approvate in prima linea per la mCRPC. L'enzima poli (ADP-ribose) polimerasi è un enzima chiave necessario per riparare le mutazioni nella riparazione del DNA a singolo filamento. Ora, se PARP vacilla, la rottura del singolo filamento di DNA si trasforma in rottura del doppio filamento e quando ciò accade le cellule del cancro alla prostata vengono rapidamente riparate dalle mutazioni di riparazione della ricombinazione omologa. Ora, se c'è un problema con le mutazioni di riparazione della ricombinazione omologa, sotto forma di una mutazione come la mutazione BRCA1/BRCA2 o molte altre mutazioni, oppure induciamo una sorta di vulnerabilità nelle cellule aggiungendo un altro farmaco sinergico o un altro farmaco che coopera con gli inibitori di PARP. Consentendo che una rottura a filamento singolo, se non viene riparata e diventa una rottura a filamento doppio, chiamiamo questo fenomeno letalità sintetica. Ciò significa che se il PARP è inibito in circostanze in cui una rottura a filamento doppio è già avvenuta o non è consentita la riparazione, ciò significa fondamentalmente che le cellule riparano il loro DNA con un meccanismo inefficiente noto come giunzione delle estremità non omologa, il che porta essenzialmente a un DNA difettoso, non compatibile con la sopravvivenza delle cellule. In questo caso, le cellule del cancro alla prostata. Ora ci sono alcuni inibitori della PARP che possono anche intrappolare la PARP nella forma di replicazione e quindi accentuare ulteriormente i difetti complessivi di riparazione del DNA o l'accumulo di difetti di riparazione del DNA.

Allora, perché li combiniamo? I dati preclinici hanno dimostrato che quando le cellule di cancro alla prostata sono bersagliate dagli inibitori del recettore degli

androgeni (AR), il PARP viene regolato in modo positivo. Per spiegarlo in modo semplice, il PARP viene regolata per salvare le cellule dalla morte dopo essere state colpite dagli inibitori dell'AR. L'inibizione dell'AR porta quindi a una regolazione positiva del PARP. Quando si inibisce il PARP, si ottiene la regolazione negativa del recettore degli androgeni. La loro combinazione porta all'inibizione cooperativa di AR e PARP, con conseguente inefficienza della riparazione del DNA e conseguente accumulo di rotture del DNA nelle cellule, che possono interferire con la sopravvivenza delle stesse.

Quindi, credo che la conclusione per il pubblico sia che l'inibizione dell'AR e l'inibizione del PARP possono combinarsi per aumentare la vulnerabilità delle cellule del cancro alla prostata all'attacco degli inibitori del recettore degli androgeni.

Bene, iniziamo con il nostro Match Play. Nel Match numero 1, parliamo di biomarcatori.

MATCH PLAY 1: BIOMARCATORI

Dottor Shore:

La nostra prima domanda è: come possiamo personalizzare la terapia con combinazioni di PARP inibitori con l'uso di biomarcatori? Inizierò con la prospettiva degli Stati Uniti.

I test sono importanti. E credo che molti di noi, io e il mio amico, il dottor Merseburger, abbiamo promosso il test precoce da parte degli urologi. Al momento sappiamo che la stragrande maggioranza degli urologi, soprattutto nelle comunità, non esegue i test. E se fanno il test, in genere ne fanno uno solo, spesso è solo quello germinale. Raramente quello somatico, ma a volte si ottiene solo un somatico e non il germinale. E questo è importante perché il test germinale ha implicazioni per i membri della famiglia. L'accesso ai tessuti presenta alcune difficoltà. Un test germinale è facile. Si tratta di un semplice esame del sangue o di uno striscio buccale. Il tessuto somatico o tumorale, di solito mi piace ottenerlo precocemente quando c'è una malattia metastatica sensibile, non aspetto che sia resistente, perché voglio usare il tessuto bioptico prostatico d'archivio con un campione di prostatectomia per assicurarmi che quel tessuto sia vitale, non sia stato degradato. Se non riesco a ottenere una valutazione delle alterazioni genetiche, e non riesco a ottenere una biopsia mirata alle metastasi con i miei colleghi di radiologia interventistica, farò un test basato sui liquidi, il ctDNA.

Lavoro in collaborazione con tutti i miei partner uro-oncologi e con quelli di oncologia medica. E offriamo sempre un'educazione genetica. Non deve essere sempre un consulente genetico certificato. Se ne avete uno, penso che sia fantastico. Dottor Merseburger, può esaminare le differenze tra le pratiche europee sui punti che ho indicato?

Dottor Merseburger:

Dottor Shore, sì, certo che posso.

E sono pienamente d'accordo sul fatto che i biomarcatori svolgano un ruolo cruciale nella personalizzazione della terapia con gli inibitori PARP e le combinazioni, soprattutto in questo contesto di trattamento della mCRPC. E credo che ci siano diversi modi in cui i biomarcatori possono essere applicati alla terapia personalizzata in queste combinazioni di PARP. Ci siamo concentrati con precisione sulle carenze di riparazione del DNA, sul gene BRCA e anche su altri geni. Quindi, possiamo anche eseguire un profilo genomico completo oltre alle mutazioni BRCA. Abbiamo l'HRD, il test per il deficit di ricombinazione omologa, e stiamo anche cercando di stratificare i pazienti, di monitorare la risposta al trattamento con i biomarcatori in futuro, e di selezionare le terapie di combinazione con meccanismi resistenti al trattamento, possibilmente in futuro. Quindi, questo è molto entusiasmante.

Dottor Shore:

Per quanto riguarda la questione dei test basati sui tessuti rispetto a quelli basati sui liquidi. Per prima cosa, per essere molto chiari, per il rischio germinale o ereditario, si tratta di un esame del sangue molto semplice, estremamente accurato con un pannello di sponsor convalidato. Oppure si può fare uno strisciamento buccale, un test della saliva come viene spesso chiamato, senza bisogno di un tessuto tumorale. È un test importante perché ha implicazioni per la famiglia del paziente, per fratelli e sorelle del paziente e per i figli dei fratelli e sorelle del paziente. E nell'ultimo decennio i costi sono diminuiti drasticamente.

Per quanto riguarda l'aspetto somatico, spesso si dice che il problema è il tessuto. Credo che ci piaccia avere abbastanza tessuto tumorale, cellule tumorali con un numero adeguato di nuclei, per interrogare il DNA e l'RNA a seconda del tipo di test che si sta facendo. Ma in fin dei conti il tessuto è ottimo, sia che si tratti di una biopsia prostatica d'archivio, sia che si tratti di un campione di prostatectomia, sia che si tratti di biopsie di tessuti molli, di lesioni epatiche e, occasionalmente, di lesioni ossee. E si può tornare indietro di 5 anni, a volte anche di 10, e il tessuto è ancora vitale. Dipende da quanto era presente, dal tessuto tumorale e da come è stato conservato.

Ma in quei casi in cui il tessuto tumorale non è accessibile in modo adeguato o non è conservato a dovere, non è possibile procedere con una biopsia diretta alla metastasi; in tal caso, il prelievo liquido, ovvero un semplice prelievo di sangue, è valido.. E c'è circa, la maggior parte delle persone sarebbe d'accordo su una concordanza dell'80% con i tessuti; non è il 100%, è circa l'80%. E ci sono alcuni problemi relativi ai falsi positivi e ai falsi negativi. Ma nel complesso, è sicuramente la cosa migliore se non si può accedere al tessuto stesso.

Dottor Merseburger:

Quindi, probabilmente nel 90% dei Paesi del mondo, quando si tratta di malattia metastatica, l'urologo fa riferimento all'oncologo medico, ad eccezione del Giappone, della Germania e di alcune parti dell'Austria e della Svizzera, dove l'urologo è formato e ha anche la possibilità di trattare fino alla morte. Quindi, una mCRPC di seconda e terza linea, ad eccezione della terapia con radioligandi, che viene eseguita da un esperto di medicina nucleare. Quindi il resto, come la terapia sistemica, il docetaxel, il cabazitaxel, è e può essere nelle mani dell'urologo in Germania, Giappone e in alcune parti della Svizzera e dell'Austria.

Dottor Shore:

Sì, penso che sia un'evoluzione molto interessante. Negli Stati Uniti esistono cliniche avanzate per il cancro alla prostata, o quello che a volte chiamiamo centro di eccellenza. Come diceva Axel, seguendo l'esempio tedesco, giapponese, austriaco, svizzero, e non pensando più solo all'urologo, all'uro-oncologo, come a un oncologo chirurgico, qualcuno potrebbe dire a un proceduralista che fa solo interventi chirurgici, ma con una competenza e un impegno nelle terapie sistemiche. Quindi, la terapia include la doppia e la tripla linea per l'mHSPC e poi, naturalmente, la prima e la seconda e la terza linea, probabilmente anche la quarta linea, per l'mCRPC. Dal mio punto di vista, si tratta solo di assicurarsi che il

paziente riceva tutte le giuste discussioni e tutte le giuste opportunità di avere un processo decisionale condiviso paziente-medico molto importante.

Dottor Merseburger:

Posso solo fare eco e forse aggiungere una breve frase. Penso che siano commenti molto, molto saggi e validi. Quando il campo si muove verso l'intensificazione del trattamento in ambito perioperatorio, è necessario che l'urologo sia a bordo, ed è per questo che ritengo eccellente l'approccio del Dottor Shore, volto a far sperimentare all'urologo il nuovo trattamento ormonale e non solo, al fine di gestire anche gli effetti collaterali, il processo decisionale condiviso con il paziente e il personale di assistenza. Quindi, penso che questo sia molto importante quando si tratta di trattamenti neoadiuvanti, adiuvanti e di salvataggio precoce, come abbiamo appena appreso dagli studi che trattano con la terapia ormonale neoadiuvante e la recidiva biochimica.

Quindi, cari colleghi, ritengo che sia molto importante, come abbiamo appreso in questo modulo, che gli urologi e gli oncologi medici collaborino davvero e forniscono informazioni complete ai pazienti e ai caregiver per garantire la migliore aderenza e i migliori risultati clinici, e in futuro speriamo di prolungare i benefici complessivi sulla sopravvivenza con la combinazione di inibitori PARP e la terapia ormonale neoadiuvante. Penso che questa terapia a tripletta nel mCRPC sia il futuro e soprattutto una necessità per gli uomini con alterazioni dell'HRR (Riparazione per Ricombinazione Omologa) come BRCA 1 e BRCA 2.

Transizione: Questo è tutto per il nostro primo match. Rimanete sintonizzati per il Match numero 2 per scoprire quali popolazioni di pazienti sono appropriate per la terapia di combinazione con PARP inibitori.

MATCH PLAY 2: POPOLAZIONI DI PAZIENTI

Dottor Agarwal:

La nostra domanda per questo match è: In quale popolazione di pazienti le combinazioni di PARP inibitori sono pronte per essere prese in considerazione nel carcinoma prostatico metastatico resistente al castrato?

Risponderò alla prima domanda dal punto di vista degli Stati Uniti, dato che abbiamo avuto tre combinazioni di approvazione da parte della FDA nel 2023. In base ai dati dello studio PROpel, la combinazione olaparib più abiraterone è approvata per i pazienti con mCRPC che presentano mutazioni BRCA1 e BRCA2, rilevate da mutazioni germinali o somatiche. E nonostante il fatto che il beneficio fosse presente, indipendentemente dalla mutazione HRR, e con l'avvertenza che il beneficio era più pronunciato nei pazienti con mutazione HRR.

Ora la seconda combinazione, talazoparib più enzalutamide, è stata approvata per i pazienti con mCRPC con tutte le mutazioni di riparazione della ricombinazione omologa, sia germinali che somatiche. Questa combinazione è stata approvata sulla base dei risultati dello studio TALAPRO-2 nel giugno 2023. E, giusto per ricordare, la combinazione ha mostrato benefici indipendentemente dallo stato di mutazione della riparazione della ricombinazione omologa. Quando è stato valutato prospetticamente in questa popolazione di pazienti, sempre con l'avvertenza che il beneficio è più pronunciato nei pazienti con mutazioni della riparazione della ricombinazione omologa.

La terza combinazione è stata approvata sulla base dei risultati dello studio MAGNITUDE ed è una combinazione di abiraterone più niraparib, approvata per i pazienti con mCRPC che presentano mutazioni BRCA1 e BRCA2, sia nei geni germinali che somatici. Questa combinazione è stata approvata nell'agosto 2023.

Ma il punto cruciale è come decidere quali pazienti dovrebbero ricevere queste combinazioni e quali combinazioni dovrebbero essere offerte ai nostri pazienti.

Sentiamo il punto di vista europeo, da parte di un'oncologa molto rinomata, la dottoressa Elena Castro.

Dottoressa Castro:

Attualmente in Europa è stata approvata la combinazione di abiraterone più olaparib come trattamento di prima linea per i pazienti affetti da mCRPC, indipendentemente dall'HRR o dallo stato BRCA. Inoltre, abbiamo ottenuto l'approvazione per niraparib in combinazione con abiraterone sulla base dei dati dello studio MAGNITUDE per i pazienti con alterazioni di BRCA1 e BRCA2. Quindi, anche se le approvazioni non sono limitate ai pazienti che hanno o non hanno ricevuto un inibitore del segnale del recettore degli androgeni prima di raggiungere la prima linea di mCRPC e i dati che abbiamo da questi studi includono solo un numero minimo di pazienti che hanno ricevuto questi agenti prima di entrare nello studio. Non possiamo quindi trarre conclusioni sull'efficacia di queste combinazioni per i pazienti che sono stati esposti a un inibitore della segnalazione del recettore

degli androgeni. In Europa, al momento, non abbiamo ancora l'approvazione per talazoparib in combinazione con enzalutamide, ma è prevista per la fine dell'anno o il primo trimestre del 2024.

Dottor Agarwal:

Questa è un'ottima discussione. Colgo l'occasione per chiederle. La combinazione abiraterone/olaparib è approvata per tutti i pazienti nel contesto dell'mCRPC. L'associazione abiraterone più niraparib è approvata per i pazienti BRCA1 e BRCA2 positivi nel contesto dell'mCRPC. E se TALAPRO-2 viene approvato, avremo talazoparib insieme a enzalutamide nell'UE, per l'intera popolazione di pazienti, diciamo, a scopo di discussione. E se avete un paziente, diciamo molti di quei pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con ADT per la recidiva biochimica negli ultimi 3, 4, 5, 6 anni e stanno lentamente passando allo stato di mCRPC, prendereste in considerazione la terapia di combinazione per tutti i pazienti? O si considera solo per i pazienti positivi all'HRR nell'UE?

Dottoressa Castro:

La combinazione, con i dati attuali che abbiamo, la considererò solo per i pazienti con HRR o BRCA o altre alterazioni HRR, perché penso che sia chiaro che l'aggiunta di un inibitore di PARP a un agente ormonale comporta un aumento della tossicità, e sappiamo che il beneficio del trattamento è diverso se il paziente ha un'alterazione BRCA o un'altra alterazione HRR, o se non rileviamo queste alterazioni. Per me si tratta quindi di trovare un equilibrio tra la tossicità che sappiamo essere la stessa per i diversi gruppi e i benefici che sappiamo essere diversi per questi gruppi.

Dottor Agarwal:

E per noi negli Stati Uniti, il processo decisionale è relativamente semplice. Tutte queste combinazioni sono approvate nei pazienti positivi alla riparazione della ricombinazione omologa, per enzalutamide più talazoparib, mentre le combinazioni a base di abiraterone sono approvate solo per i pazienti con mutazioni BRCA1 e BRCA2 nel contesto dell'mCRPC. Tuttavia, vediamo pazienti che hanno ricevuto una durata limitata di abiraterone. Diventa molto impegnativo trattarli con la chemioterapia. Per me, quindi, la mia pratica è piuttosto semplice, per quanto riguarda l'uso della terapia combinata. Valuto se i pazienti sono idonei per la somministrazione di abiraterone o enzalutamide e valuto la presenza delle relative mutazioni. Quindi, se ho un paziente che sarà candidato all'enzalutamide e che presenta una mutazione HRR, per me uso talazoparib più enzalutamide.

Dottoressa Castro:

Sono assolutamente d'accordo. Se si tratta di un paziente con un'alterazione HRR o un'alterazione BRCA che ha già ricevuto abiraterone o enzalutamide, e si avvia uno scenario o vedremo sempre più pazienti di questo tipo. E nel caso di un paziente con una delle suddette alterazioni HRR o BRCA, che è chiaramente associata a esiti clinici sfavorevoli, e l'unico intervento che ha dimostrato di migliorare effettivamente i suoi risultati è un inibitore di PARP, sarei estremamente favorevole a somministrarglielo in combinazione. Non sarei propensa a ricominciare con un agente ormonale e ad attendere fino a quando non si verifica una progressione al

secondo stadio. Quindi, in questi pazienti sarò molto felice di iniziare la combinazione in anticipo, perché l'inibitore PARP non so se la sinergia aggiungerà davvero qualcosa a questi pazienti. Non abbiamo ancora queste informazioni, ma so che il PARP le avrà. Quindi, poiché questa è l'approvazione che ho, sarò molto felice di dare loro questa combinazione.

Dottor Agarwal:

Per chiarire agli spettatori, stiamo parlando di quei pazienti che sono stati esposti ma non hanno avuto progressione sul primo inibitore del recettore degli androgeni (AR) o sull'inibitore della via del recettore degli androgeni. Naturalmente, negli Stati Uniti abbiamo un'ampia popolazione di pazienti con recidiva biochimica dopo una terapia localizzata, che attualmente sono in trattamento con la terapia di deprivazione androgenica e hanno un livello di testosterone castrato, e che stanno lentamente progredendo verso l'mCRPC. E in aggiunta, i pazienti che ricevono chemioterapia con docetaxel nell'ambito della sensibilità ormonale, e ora stanno progredendo verso l'ambito di mCRPC, nella mia pratica, offro loro una combinazione di inibitori di PARP se presentano mutazioni HRR o mutazioni BRCA1 o BRCA2.

Un'altra situazione che penso sia abbastanza comune nelle nostre cliniche è quando un paziente non può veramente assumere enzalutamide o abiraterone a causa di interazioni farmacologiche, oppure non desidera assumere corticosteroidi a lungo termine, o semplicemente per il bene della discussione, ha tossicità epatica a causa, ad esempio, di abiraterone, e si deve passare a enzalutamide. Quindi, nella maggior parte dei casi - e naturalmente negli Stati Uniti ci preoccupiamo anche del ticket. Quindi, nella mia pratica, guardo soprattutto a quale inibitore della via del recettore degli androgeni utilizzare. Questo è il primo processo decisionale che devo prendere per le pazienti con mutazione BRCA1 e BRCA2.

Poi aggiungo un inibitore PARP, che è compatibile con l'ARPI. Per le mutazioni non BRCA1/BRCA2, sono sostanzialmente limitato all'uso di enzalutamide più talazoparib.

Penso che con questo possiamo pensare che questo è il modo in cui vediamo questi pazienti negli Stati Uniti e nell'Unione Europea, e come queste combinazioni sono approvate, e come pensiamo di usare queste combinazioni per questi pazienti.

Questo è il resoconto di questo match. Ma vi invitiamo a unirvi a noi per il prossimo match sugli eventi avversi.

MATCH PLAY 3: EVENTI AVVERI

Dottor Agarwal:

Dottoressa Castro, le chiedo: quali sono gli eventi avversi riscontrati per le combinazioni di inibitori PARP? E come possiamo coordinare al meglio le cure? Vorrei quindi conoscere la sua prospettiva europea.

Dottoressa Castro:

Sì, nei tre studi che hanno già riportato i risultati della combinazione di inibitori di PARP e agenti ormonali, la tossicità riscontrata è in linea con quella associata agli inibitori di PARP anche in monoterapia e in altri tipi di tumore come tossicità di classe, che è principalmente tossicità ematologica, affaticamento o astenia e tossicità gastrointestinale. Quindi, per quanto riguarda la tossicità ematologica, si tratta per lo più di anemia, che, a seconda dell'agente, è stata riportata in oltre il 50% dei pazienti, e di anemia di grado 3 in circa il 20%, e con talazoparib è leggermente superiore. Sembra che sia legato alla capacità di intrappolare PARP1 e anche o forse soprattutto PARP2.

Quindi, il fatto che molti pazienti presentino un'anemia di grado 3 significa che una percentuale significativa di questi pazienti richiederà una trasfusione di sangue. E questo è un aspetto a cui dobbiamo prestare attenzione. Dobbiamo ricordare che i pazienti trattati con inibitori della PARP devono essere monitorati attentamente. A volte, quando trattiamo i pazienti solo con terapie neoaggressive, potremmo visitarli ogni mese o ogni due mesi, o addirittura, ma per questi pazienti, dobbiamo essere consapevoli della tossicità ematologica e dobbiamo controllare regolarmente il loro conteggio ematico. Anche la neutropenia è frequente, per lo più di grado 1, di grado 2 in particolare, ancora una volta la percentuale è stata più alta con talazoparib, ma il grado 3 è stato osservato nel 15% dei pazienti o meno. Il terzo effetto collaterale più frequente è la trombopenia con niraparib e talazoparib, segnalata in circa il 20% dei pazienti, per lo più di grado 1 e 2.

Quindi queste tossicità possono essere gestite interrompendo il trattamento e con un supporto trasfusionale in caso di anemia, a volte semplicemente interrompendo il trattamento e aspettando una settimana o poco più, ripetendo gli esami del sangue. Nella maggior parte dei casi, l'emocromo aumenta. Se ciò si verifica una seconda volta, si può prendere in considerazione la possibilità di diminuire la dose di PARP inibitore, e questo è un metodo molto ben stabilito per diminuire il trattamento di questi pazienti. Anche l'affaticamento e l'astenia associati agli inibitori del PARP sono in qualche modo correlati all'anemia. E non possiamo dimenticare che anche gli agenti ormonali sono associati a un certo grado di affaticamento. Anche questo è un aspetto da tenere in considerazione.

E per quanto riguarda la tossicità gastrointestinale, la maggior parte degli effetti collaterali sono di grado 1. Ora, potrebbe esserci anche un grado 2, ma nella maggior parte dei casi si tratta di un grado 1, che può essere gestito somministrando l'inibitore PARP con alcuni alimenti. Alcuni pazienti possono presentare anche vomito, ma non è molto frequente. Sono state inoltre segnalate costipazione o diarrea in circa il 20% dei pazienti, per lo più di grado 1.

Quindi, a causa della tossicità ematologica, alcuni pazienti hanno dovuto interrompere l'inibitore PARP e il tasso di interruzione è stato leggermente più alto nella combinazione di talazoparib ed enzalutamide, seguita da olaparib e abiraterone e poi da niraparib. Pertanto, ritengo fondamentale riconoscere che ci sono alcuni effetti collaterali associati agli inibitori di PARP che possono essere gestiti con attenzione e in modo rigoroso. È essenzialmente una questione di pratica e di informare il paziente che tali effetti collaterali potrebbero verificarsi, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento in determinate circostanze, i pazienti potrebbero richiedere una trasfusione e potrebbe essere necessario ridurre la dose. Credo quindi che la comunicazione con i pazienti sia fondamentale per questi trattamenti. E potremmo anche aver bisogno di una collaborazione multidisciplinare nel caso in cui sia necessario trasfondere il paziente o portarlo in ambulatorio più spesso, far sì che uno degli infermieri o uno dei colleghi contatti i pazienti per vedere come va la stanchezza, se la nausea è già stata risolta, ecc. Quindi è sufficiente essere consapevoli degli effetti collaterali e confidare nel fatto che possiamo gestirli con relativa facilità.

Dottor Agarwal:

Grazie per la rassegna così completa degli effetti collaterali e della gestione dal punto di vista europeo. Mi limiterò a parlare della prospettiva statunitense, che non sarà molto diversa.

Vorrei parlare di tre effetti collaterali comuni alla classe: effetti gastrointestinali, effetti ematologici e affaticamento. Naturalmente, alcuni inibitori PARP hanno effetti collaterali unici, come l'ipertensione, nel caso di niraparib. Ma se consideriamo le tre categorie principali di cui ha già parlato a proposito della fatica, Elena, non ho intenzione di ripeterlo. Ma lei ha parlato di effetti collaterali gastrointestinali. Sono d'accordo con lei, inviamo tutti i nostri pazienti con farmaci anti-nausea quando li mandiamo a casa con una prescrizione di inibitori di PARP. E con questo, la nausea e il vomito sono stati in gran parte controllati molto bene finché siamo stati proattivi.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali ematologici, se si considera il numero di pazienti della coorte TALAPRO-2 positivi alla mutazione HRR, il 55% dei pazienti presentava anemia di grado 1 o 2, anche prima di prendere parte allo studio. L'alta percentuale di pazienti con anemia di grado 1 o 2 riflette sostanzialmente l'aggressività della malattia. Ora, sono d'accordo sul fatto che il 40% dei pazienti sviluppa un'anemia di grado 3 o 4. Fortunatamente, ciò è avvenuto: il tempo mediano per rispondere a un'anemia di grado 3/4 è stato di 3,4 mesi. Quindi, sappiamo che i pazienti avrebbero sviluppato un'anemia di grado 3/4 e che l'hanno sviluppata abbastanza presto nel corso del trattamento con talazoparib. Sono stati ridotti di dose o hanno ricevuto trasfusioni di sangue e poi, in seguito, la maggior parte dei pazienti è stata in grado di continuare gli inibitori PARP, soprattutto se si parla di talazoparib, quindi mi piace sottolineare questo aspetto. La maggior parte dei pazienti ha potuto continuare il trattamento con talazoparib ottenendo vantaggi in termini di sopravvivenza e il tasso di interruzione della dose alternativa è stato solo del 4%.

Quindi, la lezione che ho imparato da questa esperienza dello studio TALAPRO-2 è che sì, l'anemia è comune - perché l'anemia iniziale è così diffusa in questa popolazione di pazienti che peggiora, e nel momento in cui peggiora, a causa della presenza di molte anemie di grado 1 o 2, la situazione si aggrava. I nostri pazienti sviluppano anemia di grado 3/4, ma fortunatamente sono facilmente gestibili con una piccola riduzione della dose del farmaco e con trasfusioni, se necessario. Una volta raggiunto il livello di riduzione della dose, la mia esperienza è stata che sono in grado di continuare quella dose di PARP inibitore per molto tempo senza interromperla. Un numero molto ridotto di pazienti deve effettivamente sospendere gli inibitori della PARP.

Ma il punto fondamentale è che, come ha detto lei, Elena, i primi 3, 4, 5 mesi sono cruciali, con un follow-up più attento. Di solito mi occupo di laboratori locali. Non mi sento obbligato a portarli in clinica. Laboratori locali, monitoraggio frequente, se l'emoglobina scende sotto 8, interrompo il farmaco, riduco il farmaco. Se sono sintomatici, somministrare una trasfusione. E come la maggior parte degli altri farmaci che utilizziamo nella nostra clinica, siamo in grado di continuare a somministrare gli inibitori PARP per lungo tempo, per la maggior parte di questi pazienti che continuano a rispondere. Ritengo sia molto importante collaborare con i medici di base e con i rispettivi medici di famiglia per quanto riguarda la gestione degli effetti collaterali.

Beh, grazie ancora Elena per la fantastica discussione sui dati di sicurezza e su come gestire le tossicità nel mondo reale.

E con questo, vorrei prepararmi per il nostro prossimo incontro, discutendo della qualità della vita.

Dottor Agarwal:

Per chi si è appena sintonizzato, state ascoltando una sessione di Formazione Medica Continua su ReachMD. Sono il dottor Neeraj Agarwal e sono qui con me oggi gli esperti oncologi e urologi degli Stati Uniti e dell'Unione Europea. Insieme, stiamo esplorando la terapia di combinazione con inibitori di PARP come trattamento di prima linea del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione.

MATCH PLAY 4: ESITI RIFERITI DAL PAZIENTE

Dottor Mersberger:

Quindi, cari colleghi, per questo match la nostra domanda è: Quali sono le implicazioni sul processo decisionale condiviso degli esiti riferiti dai pazienti per gli studi di combinazione di inibitori PARP?

Quindi, lasciatemi iniziare con questo. Gli esiti riferiti dai pazienti, o PRO, svolgono un ruolo cruciale nella comprensione dell'impatto degli interventi medici, compresi gli inibitori PARP e gli studi di combinazione PARP, sulla vita dei pazienti. Sappiamo come funzionano gli inibitori della PARP e che funzionano in alcuni tipi di cancro e anche nel cancro alla prostata, in particolare in quelli associati a difetti di riparazione del DNA. Vorrei riassumere alcune implicazioni decisionali condivise relative all'esito dei pazienti negli studi di combinazione di PARP inibitori. Inoltre, il carico di sintomi e gli effetti collaterali del trattamento e della combinazione di trattamenti. Vogliamo conoscere le preferenze di trattamento. Anche questo è un argomento molto sentito dai pazienti, ma anche da chi li assiste, su come vedono i loro parenti, coniugi e pazienti. Quindi, l'impatto a lungo termine è importante, così come la comunicazione e l'educazione in questa situazione.

Quindi, abbiamo appreso dagli studi di combinazione, ad esempio lo studio PROpel, che ha combinato olaparib e abiraterone, che la qualità di vita correlata, determinata dalla valutazione FACT-P, non ha influito o non è stata influenzata dalla terapia di combinazione. Lo stesso vale per lo studio TALAPRO-2, in cui talazoparib più enzalutamide ha prolungato in modo significativo il tempo al deterioramento clinico definitivo e significativo della salute e della qualità di vita.

Pertanto, ritengo che sia importante, in questa stabilizzazione dell'mCRPC, che i pazienti siano visitati da urologi ma anche da oncologi medici in un approccio decisionale condiviso multidisciplinare e per imparare dal paziente, imparare anche da questo approccio MDT e possibilmente avere la migliore aderenza del paziente con questo.

Allora, dottor Shore, cosa pensa di questo argomento?

Dottor Shore:

Beh, grazie mille. Credo che lei abbia riassunto molto bene questo concetto. In questi due importanti studi prospettici globali di fase 3, TALAPRO-2 e PROpel, sono stati utilizzati questionari convalidati che analizzano le varie sottoscale del FACT-P e altri questionari. E come lei ha affermato, non c'è stato alcun peggioramento o cambiamento significativo o delta tra la combinazione e il braccio di controllo, sia che si trattasse di enza o abi con placebo. Quindi, credo che questo sia molto importante per stabilire che la qualità della vita non venga influenzata negativamente.

Naturalmente, sappiamo che i farmaci inibitori della via del recettore degli androgeni, sia che si tratti di inibitori diretti della via dell'AR, come l'enzalutamide o

l'abiraterone, un inibitore della biosintesi degli androgeni, presentano diversi eventi avversi di interesse. Questi sono stati ben documentati e descritti. E abbiamo visto quelle differenze in questi, in TALAPRO-2 e PROpel.

Allo stesso modo, la classe di farmaci nota come inibitori di PARP, per la quale non disponiamo di studi di confronto diretti, sappiamo che esistono alcuni effetti di classe, effetti collaterali dell'inibizione di PARP. E può, come classe, provocare mielosoppressione, anemia, trombocitopenia, occasionalmente leucopenia, neutropenia, e poi effetti collaterali gastrointestinali, diarrea, nausea, naturalmente affaticamento. E questi effetti collaterali sono molto gestibili. Penso che i nostri colleghi oncologi medici lavorino con gli inibitori di PARP da molto più tempo rispetto agli uro-oncologi, perché ci sono state approvazioni per gli inibitori di PARP nel cancro al seno, alle ovaie e al pancreas. Naturalmente, si tratta di tipi di tumore diversi e di demografie potenzialmente diverse.

Stiamo quindi imparando molto su come pensare all'inibizione PARP in monoterapia per i pazienti affetti da cancro alla prostata e ora l'opportunità di una combinazione. In particolare, come abbiamo visto, i pazienti con BCRA hanno risposte piuttosto drammatiche, tutte maiuscole, ritardando la progressione e aumentando chiaramente la sopravvivenza complessiva.

Quindi, credo che l'opportunità per gli urologi e gli oncologi medici, che si trovino negli Stati Uniti o in Europa o in qualsiasi parte del mondo, sia quella di avere la possibilità di dire: "Ok, posso gestire queste combinazioni, riconoscendo che ci sono alcuni eventi avversi in aumento con cui devo avere familiarità", il che è una buona cosa. Ma allo stesso modo, la comprensione, un paziente è avverso al rischio? O sono alla ricerca del rischio? Quanto vogliono essere aggressivi nel tentativo di combattere il cancro? E nell'mCRPC di prima linea, lo stato di salute dei pazienti è di solito piuttosto buono, rispetto alla seconda, terza e quarta linea, se si arriva a quel punto.

Quindi, credo che la nozione di processo decisionale condiviso non possa mai essere presa alla leggera. Dobbiamo essere ottimi comunicatori, indipendentemente dalla specializzazione, per dare ai pazienti l'opportunità di dimostrare il loro valore di preferenza.

Nel prossimo match discuteremo i principali abstract e dati del meeting della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) del 2023.

MATCH PLAY 5: I PRINCIPALI ABSTRACT DELL'ESMO 2023

Dottor Agarwal:

Elena, eravamo entrambi al meeting della Società Europea di Oncologia Medica a Madrid poche settimane fa. E un incontro fantastico come al solito. Vuole comunicarci qualche nuovo dato sulla combinazione di inibitori di AR e inibitori di PARP in occasione del meeting ESMO?

Dottoressa Castro:

Sì, mentre la maggior parte dei dati sulla sopravvivenza sono già stati presentati quest'anno all'ASCO e all'ASCO-GU, all'ESMO abbiamo appreso l'analisi finale della sopravvivenza per lo studio MAGNITUDE in un'analisi multivariata è stato dimostrato che la combinazione di niraparib più abiraterone era superiore ad abiraterone da solo per i pazienti con alterazioni BRCA e quindi è coerente e si aggiunge molto bene ai dati che abbiamo da TALAPRO-2 e PROpel.

Sono stati inoltre presentati alcuni abstract su pazienti con alterazioni germinali e somatiche, che hanno dimostrato che entrambi traggono beneficio dalla combinazione di talazoparib ed enzalutamide. Un altro abstract ha dimostrato che una maggiore esposizione a questa combinazione, talazoparib ed enzalutamide, è associata a una migliore risposta in termini di RPFS. Inoltre, il trattamento con questa combinazione ha comportato un tempo più lungo per il deterioramento clinico, in particolare nei pazienti con alterazioni HRR e BRCA. E credo che questo sia molto importante perché, come ha detto prima, questi pazienti hanno esiti molto negativi. La malattia progredisce molto rapidamente quando viene trattata convenzionalmente con taxani, agenti ormonali o radio-223 con le terapie disponibili per la mCRPC.

Dottor Agarwal:

È un bel riassunto di tutti gli abstract ESMO in pochi minuti. È così interessante discutere con voi. Anche io imparo molto dalla vostra esperienza, sempre. E grazie.

Passiamo quindi alla discussione di alcuni casi. Quando e come intensificare il trattamento precoce. Questo è il Match Play numero 6.

Match Play 6: DISCUSSIONE DEL CASO

Dottor Agarwal:

Iniziamo quindi con il caso di studio. E presenterò questo caso alla Dottoressa Castro per vedere come lo gestirebbe a Madrid in Spagna. E parlerò di come vorremmo gestire la situazione qui negli Stati Uniti. Credo che la situazione sarà molto simile, ma a scopo di discussione. Cominciamo con questo caso, un uomo di 68 anni a cui è stato diagnosticato un tumore alla prostata localizzato 5 anni fa, è stato trattato con un intervento chirurgico e ha avuto una recidiva del PSA nel 2019, ed è stato trattato con la sola terapia di deprivazione androgenica. Quindi è stato trattato inizialmente con la terapia intermittente di deprivazione androgenica, per poi passare lentamente alla terapia continua di deprivazione androgenica. E come abbiamo detto, questo è un gran numero di pazienti che vediamo nella nostra clinica e che ora stanno sviluppando l'mCRPC. Quindi il cancro alla prostata localizzato, l'attesa più comune in cui si presenta il cancro alla prostata, è stato sottoposto a intervento chirurgico. Ricaduta del PSA, trattata con terapia intermittente e successivamente continua di deprivazione androgenica (ADT). Ora il PSA è in aumento e si esegue una scansione PSMA o una TAC, una scansione convenzionale, e si scopre che il paziente ha metastasi ossee. L'analisi dei biomarcatori ha rivelato che il paziente presentava una mutazione HRR. E per comodità di discussione, chiamiamola mutazione CDK12. Come gestirebbe questo paziente in Europa? Elena?

Dottoressa Castro:

È molto, molto interessante, soprattutto per l'alterazione che è stata identificata. Sappiamo che i pazienti con alterazioni dell'HRR hanno esiti sfavorevoli. Questo vale anche per i pazienti con difetti biallelici di CDK12. È stato dimostrato da diversi gruppi che questi pazienti, se trattati in modo convenzionale, ottengono risultati molto scarsi. C'erano grandi aspettative che questi pazienti potessero trarre beneficio dagli inibitori dei checkpoint, ma alcuni studi, ancora in corso, suggeriscono il contrario. Quindi gli inibitori di PARP in monoterapia non sembrano essere molto utili per i pazienti con alterazioni di CDK12. Tuttavia, nello studio TALAPRO-2, abbiamo visto che la combinazione di talazoparib più enzalutamide potrebbe essere abbastanza efficace per questi pazienti con alterazioni di CDK12.

In questo caso, quindi, al momento non abbiamo l'approvazione per questa combinazione che, come ho detto prima, è prevista per il prossimo futuro, nei mesi a venire. Se mi trovassi in una situazione in cui non sarei in grado di usare talazoparib più enzalutamide, forse proverei olaparib più abiraterone, anche se non abbiamo visto, perché non è stato riportato, se questi pazienti possano o meno beneficiare di questa combinazione.

Dottor Agarwal:

Ritengo quindi che la combinazione abiraterone/olaparib sia una combinazione molto ragionevole, se la combinazione enzalutamide/talazoparib non è disponibile. E come lei ha detto, l'hazard ratio per la PFS radiografica ha mostrato una riduzione del 50% del rischio di progressione o morte, anche se gli studi non erano alimentati per l'analisi dei singoli sottoinsiemi, i dati in CDK12 erano piuttosto convincenti,

sono d'accordo con lei. Ma credo che, come lei ha detto, se non è disponibile, vada bene usare la combinazione abiraterone più olaparib. E solo per il gusto della discussione, se questa fosse qualsiasi altra mutazione, diciamo, per il solo scopo della discussione, una mutazione BRCA1/BRCA2, cosa utilizzerebbe?

Dottorssa Castro:

Sì, stavo per dire che, nel caso in cui il paziente avesse un'altra mutazione che non fosse la CDK12, ancora una volta i farmaci che hanno dimostrato di migliorare gli esiti di questi pazienti, l'unico finora, sono gli inibitori di PARP. Dobbiamo quindi assicurarci di identificare tutte le pazienti con alterazioni BRCA e offrire loro un inibitore PARP. Direi che prima è meglio. Ma sono d'accordo che non abbiamo ancora questi dati. Ma poiché i loro risultati sono così scarsi, sono molto tentato di offrire loro un inibitore PARP il prima possibile. E in questa situazione, un paziente che ha ricevuto solo la terapia ormonale androgeno-deprivante (ADT), sarebbe un candidato perfetto per un inibitore PARP in combinazione. Quindi le approvazioni possono essere diverse da una regione all'altra. In Europa il rimborso può essere diverso da un Paese all'altro o addirittura da una regione all'altra. Ci possono essere centri che hanno accesso a una combinazione, ma non a un'altra, basta usare un PARP inibitore e assicurarsi che questi pazienti ne ricevano uno, e come ho detto, magari il prima possibile.

Dottor Agarwal:

è stato fantastico, grazie. Quindi, a titolo di esempio, negli Stati Uniti abbiamo approvato enzalutamide più talazoparib, abiraterone più niraparib o olaparib per i pazienti con mutazioni BRCA1/BRCA2 e questa nuova diagnosi di mCRPC. Per tutte le altre mutazioni HRR è stato approvato enzalutamide più talazoparib. Come ha detto la Dottorssa Castro, a Madrid e nell'Unione Europea, abbiamo abiraterone più olaparib approvato per tutte le mutazioni HRR, sembra, e la combinazione abiraterone più niraparib è approvata per le mutazioni BRCA1 e BRCA2, almeno per i pazienti come questo, che stanno progredendo con ADT a singolo agente dopo una recidiva biochimica e ora stanno sviluppando mCRPC.

CONCLUSIONI PRINCIPALI

Dottor Agarwal:

È stata una conversazione affascinante. Prima di concludere, ognuno di noi può dare un messaggio pratico al proprio pubblico. Dottoressa Castro, inizierò con lei.

Dottoressa Castro:

Gli inibitori della PARP sono la prima terapia mirata disponibile per i pazienti affetti da carcinoma prostatico avanzato. E abbiamo l'opportunità di trattare i pazienti con BRCA e altre alterazioni HRR con queste nuove terapie che hanno dimostrato di migliorare realmente gli esiti di questi pazienti. Sappiamo che, se trattati in modo convenzionale, questi pazienti hanno esiti molto negativi. Dovremmo sforzarci di identificare questi pazienti e offrire loro un trattamento con un inibitore di PARP il prima possibile. E potrebbe significare in combinazione con un agente ormonale, se non l'hanno ricevuto prima, ma dobbiamo assicurarci di trovare questi pazienti e offrire loro un inibitore PARP.

Dottor Agarwal:

Grazie. E ha ragione, questi inibitori della PARP potrebbero essere utilizzati anche per i pazienti con tumore alla prostata metastatico di nuova diagnosi nel prossimo futuro. Punto molto valido.

Il mio punto di vista è quello dei test. È spiacevole constatare che a molti pazienti non venga offerto l'esame del tessuto tumorale o il test genomico del tumore. Quindi il test germinale. Tutte le linee guida degne di questo nome hanno raccomandato, tutti i gruppi di esperti hanno raccomandato l'analisi genomica del tessuto tumorale. Se il tessuto tumorale non è disponibile, i test somatici possono essere eseguiti attraverso il ctDNA, o noi li chiamiamo biopsie liquide, e naturalmente i test germinali, perché i pazienti con carcinoma prostatico metastatico, un numero significativo di pazienti, clinicamente importante, sono portatori di mutazioni germinali nelle loro famiglie, che hanno implicazioni sulla loro diagnosi e sui loro trattamenti. Quindi credo sia innegabile che dobbiamo migliorare i tassi di analisi, che al momento non vengono eseguiti in modo adeguato.

Dato che molti pazienti non ricevono una linea di terapia successiva e che il decorso della malattia è così aggressivo nei pazienti con mutazioni HRR che assumono terapie convenzionali, sto facendo del mio meglio per utilizzare gli inibitori PARP il più presto possibile e non appena gli inibitori PARP sono disponibili nella mia clinica. Pertanto, il test e l'uso precoce degli inibitori PARP sono i miei messaggi.

Dottor Merseburger:

Cari colleghi, amici e ospiti, è stato un grande piacere. E come sempre, ho imparato molto dai miei colleghi di questo gruppo, e in particolare dal dottor Shore. E imparo sempre molto, e credo che non fosse una competizione, ma piuttosto una collaborazione, e penso che questo sia ciò che dovremmo fare tutti insieme per i nostri pazienti nella lotta contro la malattia del cancro alla prostata resistente alla castrazione metastatico. Scoprire nuovi modi di azione, scoprire nuove

combinazioni in futuro, per stabilizzare al meglio e, speriamo, in futuro, forse in qualche modo curare o fermare la crescita di questa malattia. Grazie mille.

Dottor Shore:

L'analisi della somatica germinale è essenziale. Non è più una questione di "se", ma di "quando", di routine e di regolarità. E inoltre, abbiamo studi eccezionali, TALAPRO-2 e PROpel, che hanno dimostrato che c'è una chiara e inequivocabile sinergia nel combinare un inibitore di PARP con un farmaco della via del recettore degli androgeni che aiuterà non solo i pazienti con BRCA, ma anche i pazienti con altre mutazioni HRR, così come i pazienti senza mutazioni HRR specifiche e quelli di tipo non mutato (wild type). Ci sono differenze nei benefici, ci sono chiaramente somiglianze tra le popolazioni per quanto riguarda i profili degli eventi avversi. Capire come si può avere una conversazione decisionale condivisa con il paziente per offrire le terapie più efficaci. E penso che sia importante che ci allontaniamo dall'essere, come dire, storicamente molto paternalistici, sia che si tratti di agenzie governative che di agenzie mediche, ma che ci assicuriamo che i pazienti abbiano l'opportunità di prendere decisioni per se stessi insieme ai loro assistenti.

Quindi ritengo che l'idea riguardante sia i team multidisciplinari che, cosa ancor più importante, la condivisione delle decisioni, dando ai pazienti l'opportunità di riflettere sulle opzioni per ottimizzare nuovi meccanismi di azione, come l'azione di inibizione di PARP e l'inibizione delle vie, in modo combinato, anche se non si è positivi per mutazioni HRR, dovrebbe certamente essere qualcosa che dovrebbe essere offerto, a seconda del paese in cui si vive e delle approvazioni normative stabilite.

CONCLUSIONE

Dottor Agarwal:

Ci auguriamo che vi sia piaciuto questo divertente formato stile Match Play. Desidero ringraziare il nostro pubblico per averci ascoltato e offrire un ringraziamento speciale al nostro gruppo di esperti per aver condiviso tutte le vostre preziose intuizioni e competenze. È stato bello esplorare questo argomento con voi. Grazie ancora.

Avete ascoltato una sessione di Formazione Medica Continua su ReachMD. Questa attività è fornita da AXIS Medical Education ed è supportata da una borsa di studio di Pfizer.

Per ricevere i crediti di Formazione Medica Continua gratuiti o per scaricare questa attività, visitate il sito reachmd.com/axis. Grazie per l'ascolto.