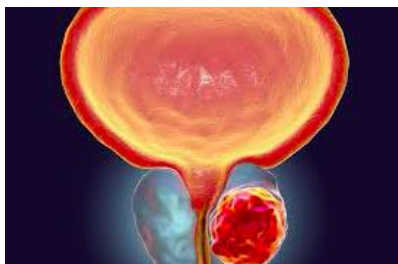


Rétrospective et perspectives Cancer de la prostate

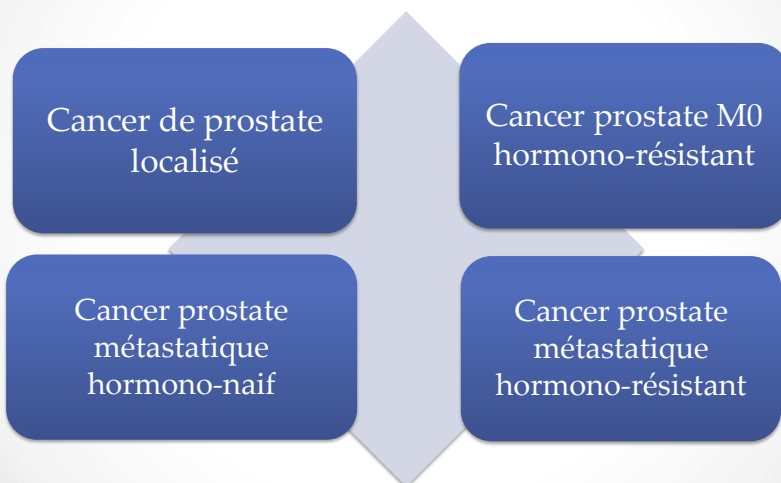


Julia Pestre Munier
CHU Limoges
Oncologie Médicale
19 février 2020

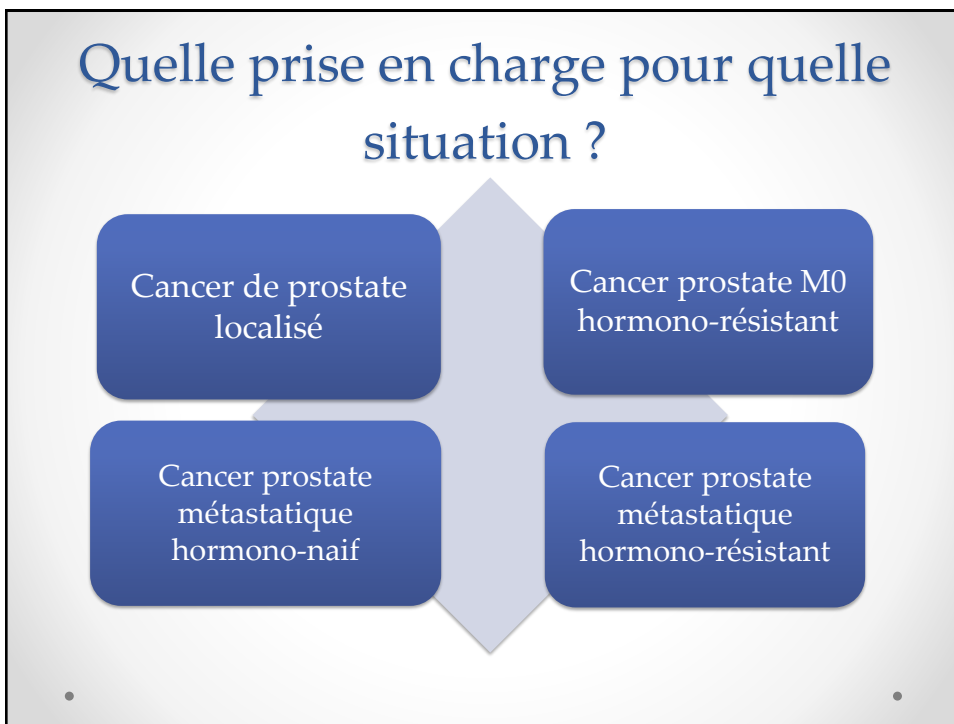


1

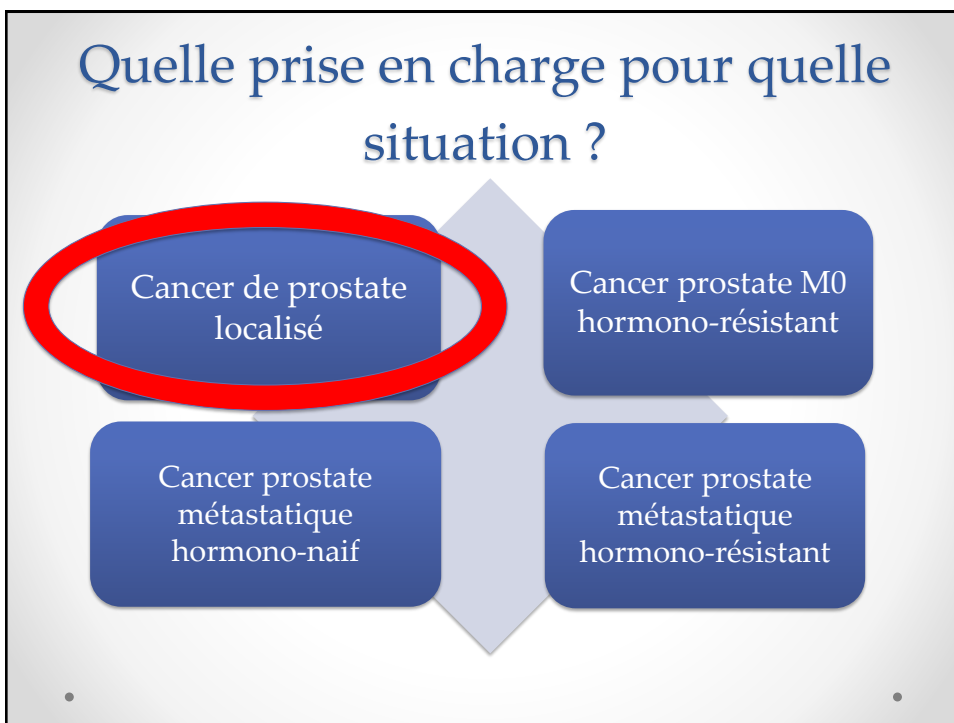
Quelle prise en charge pour quelle situation ?



2



3



4

Cancer de prostate localisé: quid du timing pour la radiothérapie post-opératoire pour les cancers à haut risque opérés?

- ETUDE RADICALS-RT

RADICALS-RT: Design de l'étude



OBJECTIF PRINCIPAL: Survie sans métastases (données non matures)

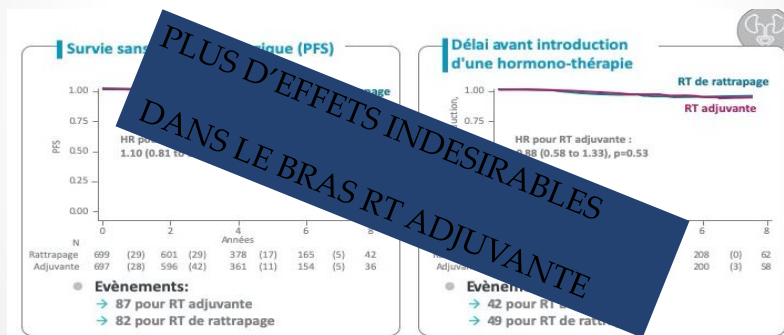
Objectifs secondaires : Survie sans récurrence biologique, délai avant introduction HT, survie globale et progression clinique évaluation de la tolérance

C. Parker et al., ESMO 2019

5

Cancer de prostate localisé: quid du timing pour la radiothérapie post-opératoire pour les cancers à haut risque opérés?

- ETUDE RADICALS-RT

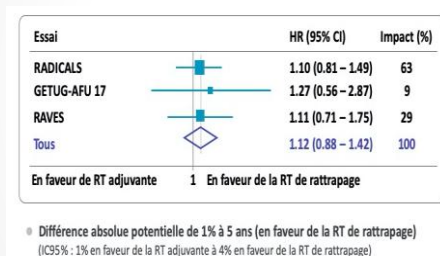


C. Parker et al., ESMO 2019

6

Cancer de prostate localisé: quid du timing pour la radiothérapie post-opératoire pour les cancers à haut risque opérés?

- META-ANALYSE ARTISTICIS



Ne pas attendre quand PSA dépasse 0,2 ng/ml

Penser à HT associée (GETUG-AFU 16: gain en survie sans récurrence)

→ Pas de bénéfice pour la RTA en terme de survie sans événement, basée sur le PSA

Claire L Vale et al., ESMO 2019

7

Cancer de prostate localisé à haut risque: intensification des traitements?

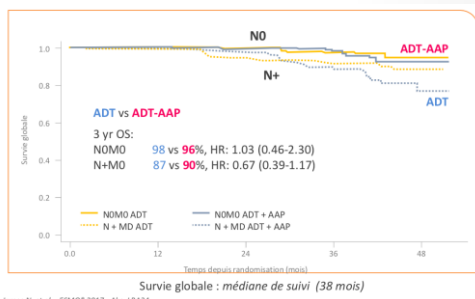
- QUE SAIT-ON?

STAMPEDE M0 : ABIRATÉRON ?

Analyse des patients avec cancer prostate localisé :

- NOMO + 2 critères de mauvais pronostic (n=580): T3/4, PSA > 20, Gleason ≥ 8
- N+M0 (n= 384)
- Abiratérone + ADT x 2 ans

Pas de différence en PFS et survie sans métastase



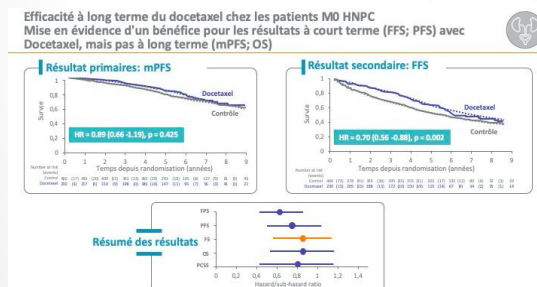
James N. et al. - ESMO 2017 - Abs. LBA34

8

Cancer de prostate localisé à haut risque: intensification des traitements?

- QUE SAIT-ON?

STAMPEDE M0 : DOCTAXEL ?



Résultat concordant avec actualisation GETUG 12 (Fizazi et al.)
 → Gain en PFS mais pas de différence en OS

Nicholas D. James et al., ESMO 2019 Abst M855PD

9

Cancer de prostate localisé à haut risque: intensification des traitements?

- PERSPECTIVES ...

→ Essai PEACE 2 : CABAZITAXEL ?

Phase III, ADK prostate haut risque de rechute

- 4 bras : ADT + RT prostatique seule
 ADT + RT pelvienne
 ADT + CABAZITAXEL + RT prostatique seule
 ADT + CABAZITAXEL + RT pelvienne

Inclusions en cours

10

Cancer prostate localisé

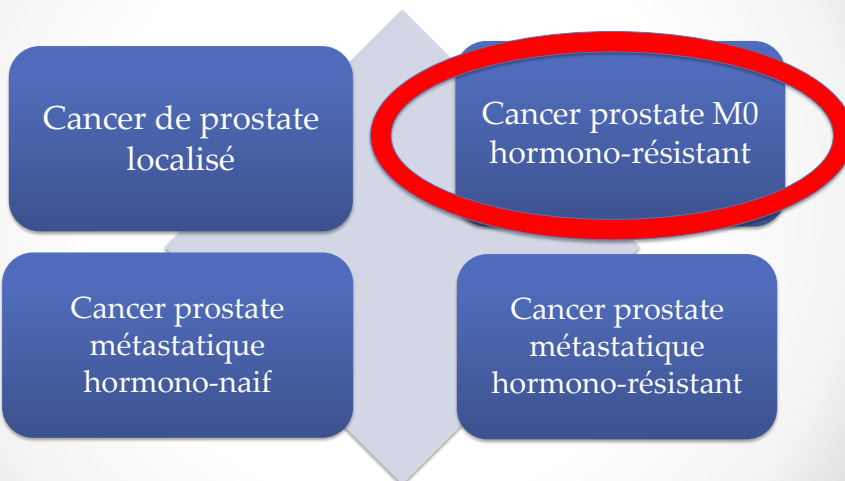


TAKE HOME MESSAGE

- ❖ Pas de supériorité radiothérapie adjuvante vs RT de rattrapage
- ❖ Pas de place pour hormonothérapie nouvelle génération ni chimiothérapie actuellement dans les cancers de prostate localisés à haut risque
Essais en cours

11

Quelle prise en charge pour quelle situation ?



12

Cancer prostate M0 hormono-résistant le bout du tunnel !!



13

Cancer prostate M0 hormono-résistant

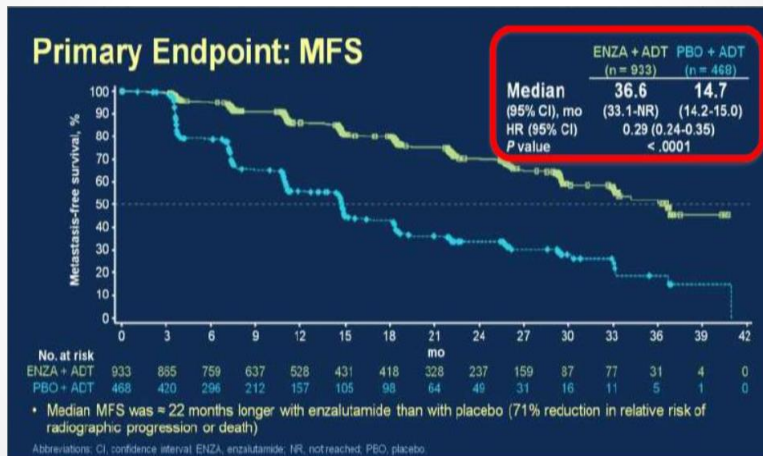
	SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
Agent Tested	Apalutamide (APA)	Enzalutamide (ENZA)	Darolutamide
Inclusion Criteria	<ul style="list-style-type: none"> cM0 cNO-1 CRPC PSA doubling time \leq 10 mo 	<ul style="list-style-type: none"> cM0NO CRPC PSA doubling time \leq 10 mo PSA \geq 2 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> cM0 NO-1 CRPC PSA doubling time \leq 10 mo PSA \geq 2 ng/ml
Study Design	2:1 APA/Placebo randomization	2:1 ENZA/Placebo randomization	2:1 darolutamide/placebo randomization
Endpoints	Primary: Metastases-free survival (MFS) Secondary: <ul style="list-style-type: none"> Time to metastases Progression-free survival Time to symptomatic progression OS Second progression-free survival (PFS2) after receiving subsequent abiraterone 	Primary: Metastases-free survival (MFS) Secondary: <ul style="list-style-type: none"> Time to PSA progression Time to first use of new anti-neoplastic therapy OS 	Primary: Metastases-free survival (MFS) Secondary: <ul style="list-style-type: none"> Overall survival (OS) Times to gain progression Time to first cytotoxic chemotherapy Time to first symptomatic SRE
Total Number of Patients	1207	1401	1509
Median duration of treatment	At median f/u 20.3 mo: 61% of APA and 30% of FBO pts were still on treatment	18.4 mo vs 11.1 mo placebo	14.4 mo vs 11.0 mo placebo
MFS	40.5 mo vs 16.2 mo placebo HR 0.28, p<0.0001	36.6 mo vs 14.7 mo placebo HR 0.29, p<.0001	40.4 mo vs 18.4 mo HR 0.41, p<0.0001
Time to PSA progression	NR vs 1.7 mo placebo HR 0.06, p<0.0001	39.6 mo vs 17.7 mo placebo HR 0.07, p<.0001	33.2 mo vs 7.1 mo placebo HR 0.13, p<0.001
Progression-free survival	40.5 mo vs 14.7 mo placebo HR 0.29, p<0.0001	N/A	36.8 mo vs 14.8 mo placebo HR 0.18, p<0.0001
Time to symptomatic progression	Not reached HR 0.45, p<0.0001	N/A	Favors darolutamide HR 0.65 [0.53-0.79] p<0.0001
Time to subsequent therapy	N/A	Any: 39.6 mo vs 17.7 mo placebo HR 0.21, p<.0001	Any: NR in either arm HR 0.33, p<0.001
OS	Interim analysis: Not reached vs 39 months HR 0.70, p=0.07	Interim analysis: Not reached HR = 0.80 (favoring ENZA); p = 0.1519	Interim analysis: Not reached HR 0.71 (favoring daro), p = 0.045
Secondary PFS	Not reached vs 39 months HR 0.49, p<0.0001	N/A	N/A
Adverse Event Profile	23% vs 23% (placebo) serious adverse events	24% vs 18% (placebo) serious adverse events	24.8% vs 19.5% (placebo) serious adverse events
Drug discontinuation	10.7% vs 6.3% placebo	10% vs 8% placebo	8.9% vs 8.7% placebo

Etudes PROSPER ARAMIS et SPARTAN

© 2019 Digital Science Press, Thenappan Chandrasekar, MD

14

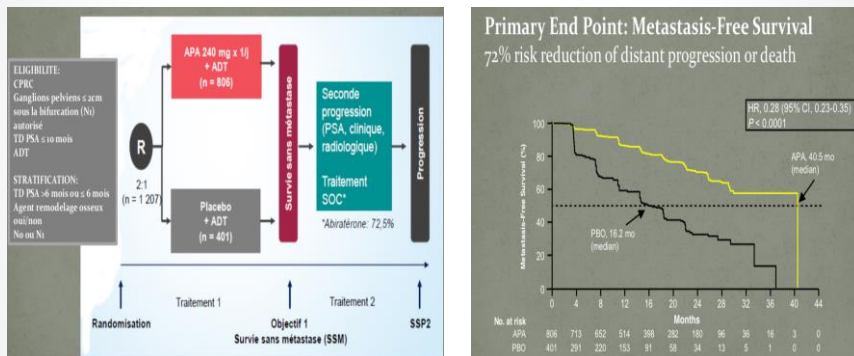
Etude PROSPER



Tombal et al., Lancet Oncol 2019

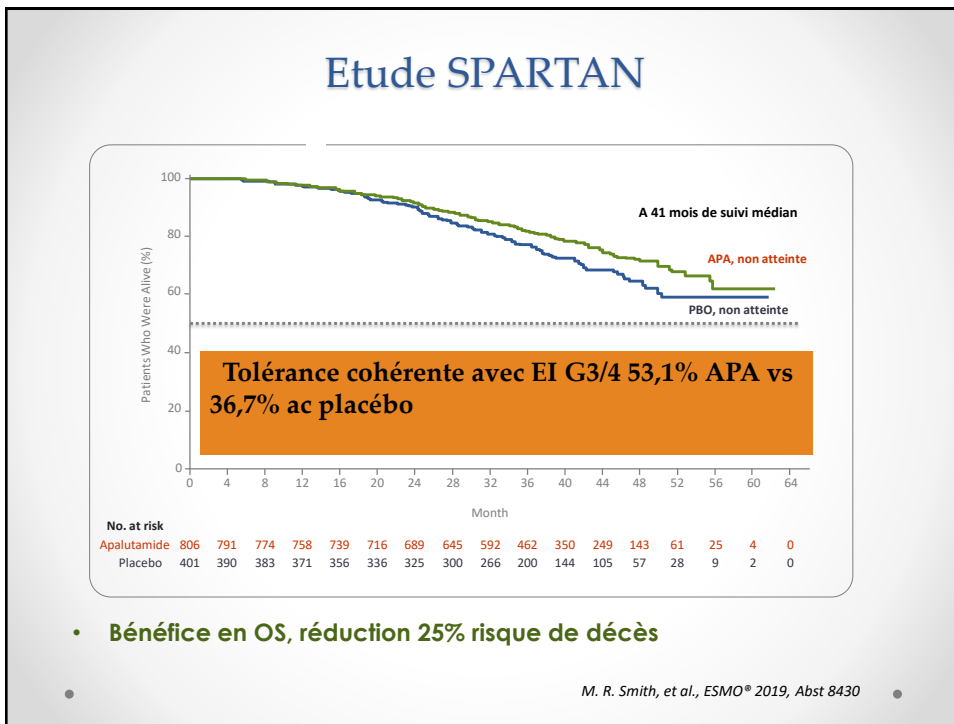
15

Etude SPARTAN



Saad et al., Lancet Oncol 2018

16



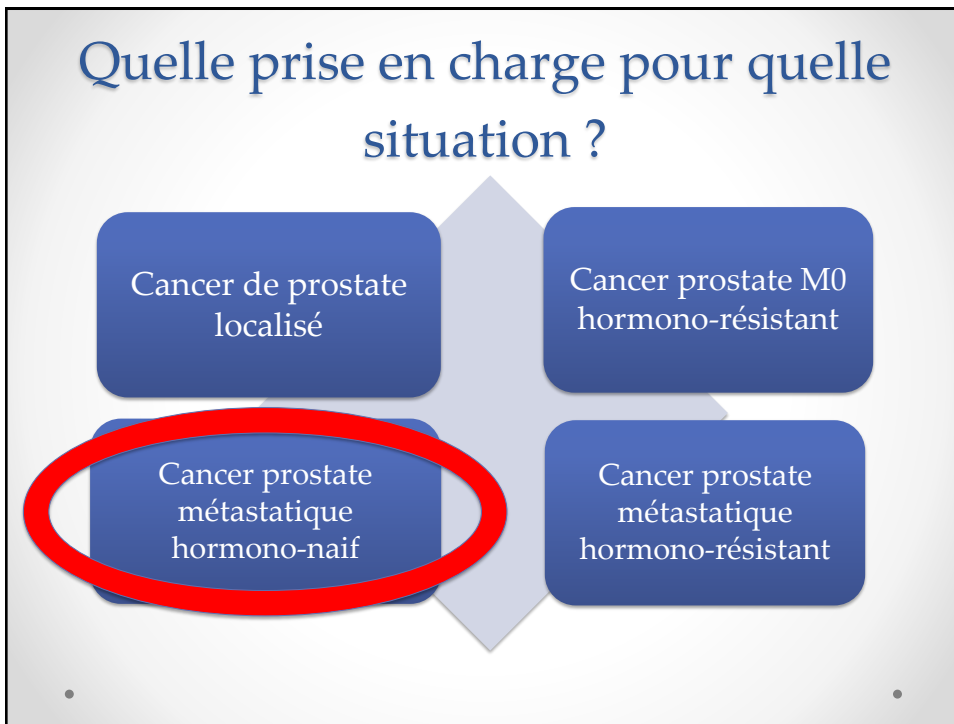
17

Cancer prostate M0 hormono-résistant

- **AMM APALUTAMIDE et ENZALUTAMIDE**
- **Remboursement APALUTAMIDE en France en cas de doublement PSA inférieur à 10 mois**
- MAIS
 - Attention à bien sélectionner patients pour optimiser tolérance
 - Evaluation des patients faite par imagerie conventionnelle

Risque de réduction population M0 résistante à la castration avec développement nouvelles imageries (TEP Choline, PSMA ..)

18



19

Docetaxel Etude CHAARTED

Essai de phase III CHAARTED

Chimio-hormonothérapie versus privation androgénique (ADT) seule dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible

790 patients inclus

Stratification

- Volume de la maladie important versus faible
- Age > 70 versus < 70
- ECOG PS 0-1 versus 2
- BAC > 30 jours
Non
- Délai depuis hormonothérapie adjuvante > 12 mois
≤ 12 mois
- Médicaments à visée osseuse Oui
Non

Bras A : 397 patients
 Hormonothérapie
 Docetaxel 75 mg/m²
 J1-J21 - 6 cycles

Bras B : 393 patients
 Hormonothérapie seule

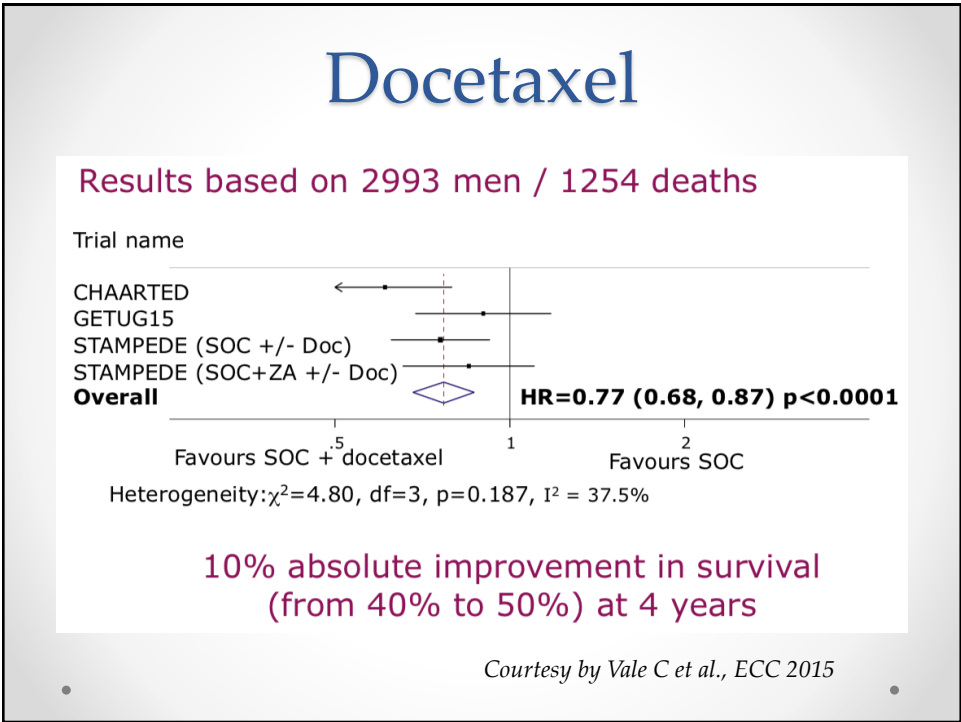
BAC : blocage anti-androgénique complet
ADT : Androgen Deprivation Therapy

Population générale	Bras A docetaxel + hormonothérapie (n=397)	Bras B Hormonothérapie seule (n=393)	
Survie globale (médiane)	57,6 mois	44 mois	HR : 0,61 (IC95% 0,47-0,80) p < 0,0003
High volume	Bras A docetaxel + hormonothérapie (n=343)	Bras B Hormonothérapie seule (n=351)	
Survie globale (médiane)	49,2 mois	32,2 mois	HR : 0,60 (IC95% 0,45-0,81) p < 0,0006
Low volume	Bras A docetaxel + hormonothérapie (n=134)	Bras B Hormonothérapie seule (n=142)	
Survie globale (médiane)	Non atteinte	Non atteinte	HR : 0,63 (IC95% 0,34-1,17) p = 0,1398

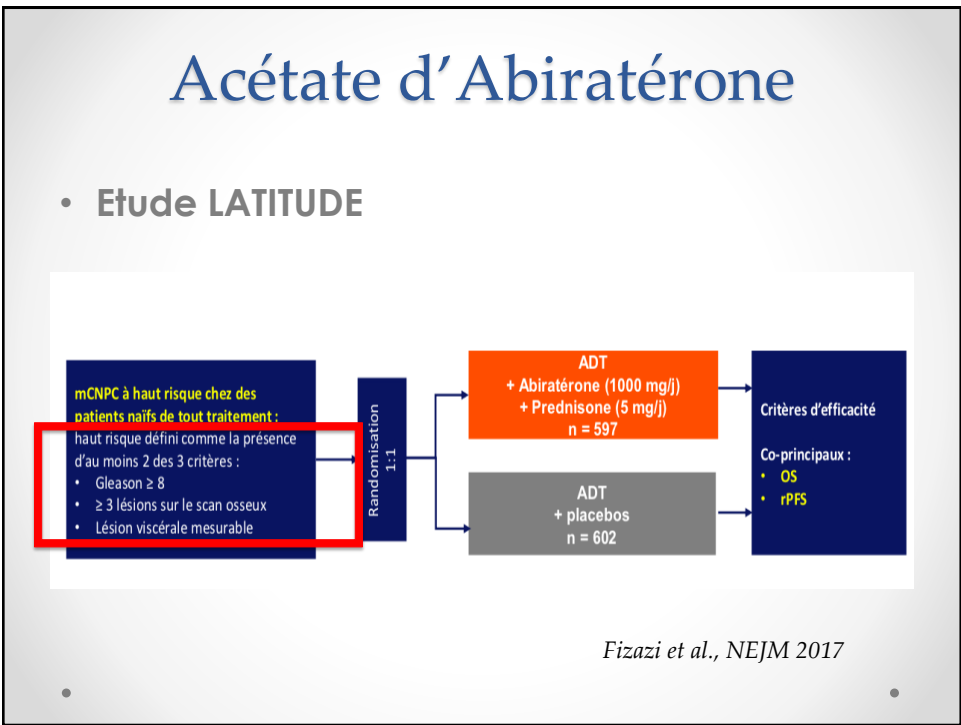
DÉFINITION HAUT VOLUME TUMORAL: Métastases viscérales et/ou 4 ou plus métastases osseuses (1 ou plus autre que pelvis ou rachis)

Sweeney C et al., NJEM 2015

20



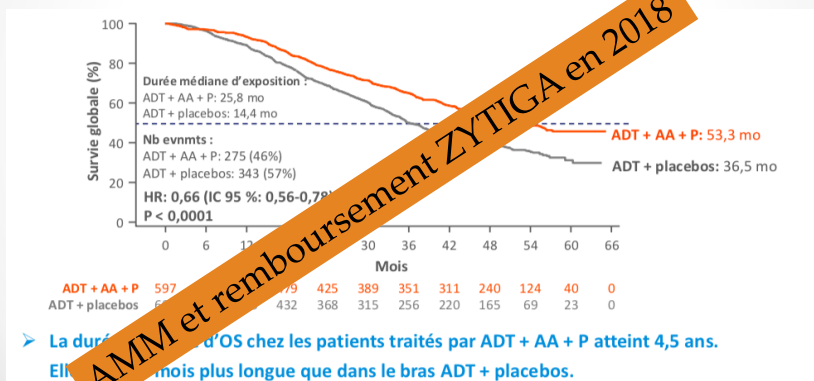
21



22

Acétate d'Abiratérone

LATITUDE Analyse finale : SURVIE GLOBALE



Fizazi, ASCO GU 2019

23

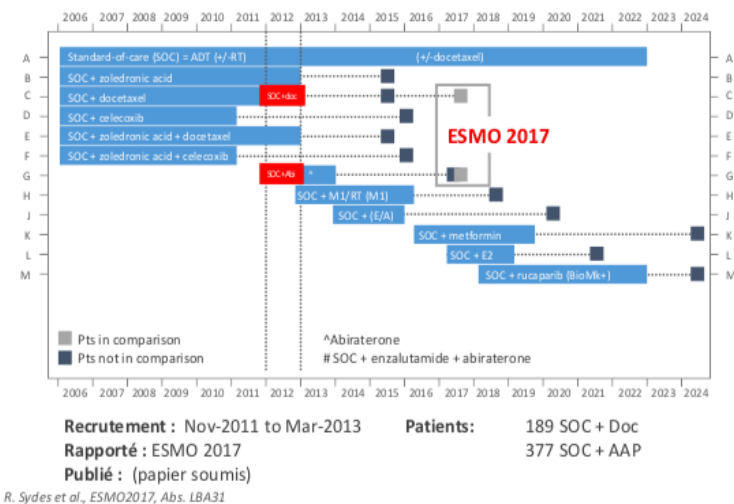
Questions ...

- Choix entre Docetaxel et Abiratérone?
- QUID des bas volume / bas risque ?

24

Choix entre Docetaxel et Abiratérone?

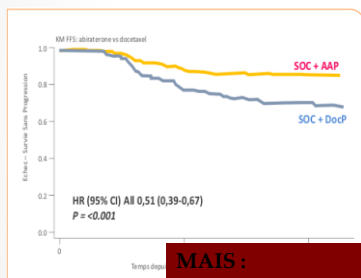
STAMPEDE: Docetaxel vs abiraterone – Comparaison directe



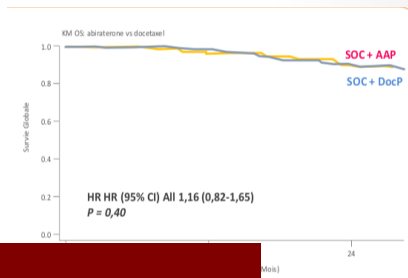
25

Choix entre Docetaxel et Abiratérone?

SURVIE SANS PROGRESSION



SURVIE GLOBALE

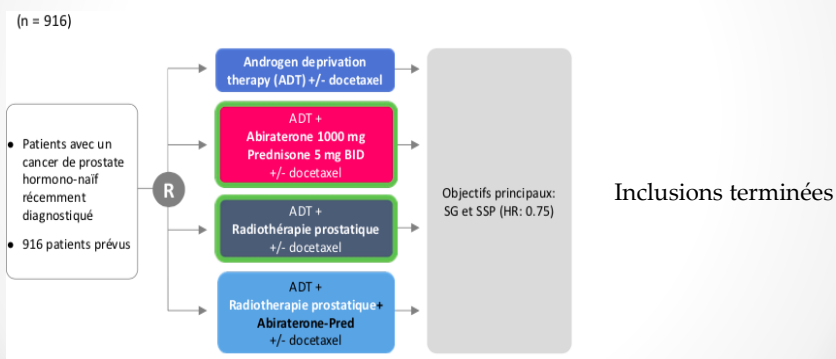


MAIS :
 → Analyse comparative non planifiée initialement, puissance statistique non optimale
 → 40% de pts M0

26

Choix entre Docetaxel et Abiratérone?

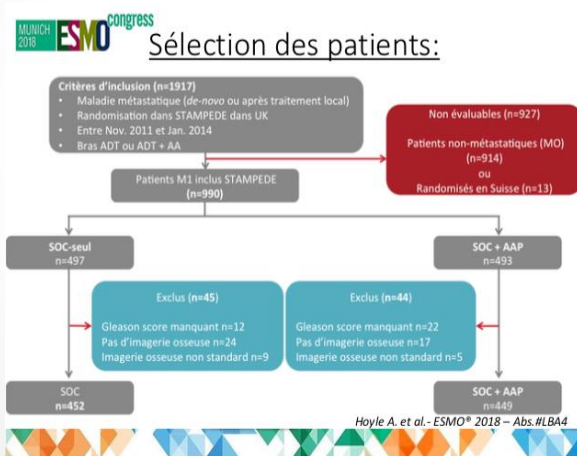
- Attente essai PEACE 1



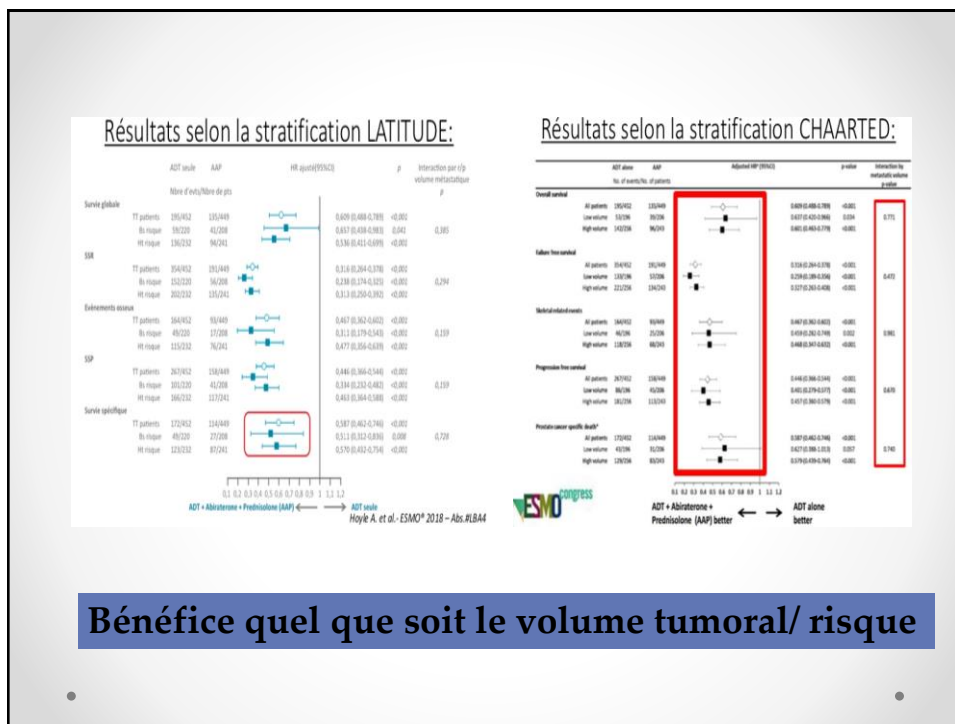
27

QUID bas volumes/bas risques ?

- **Acétate Abiratérone** : analyse post-hoc STAMPEDE

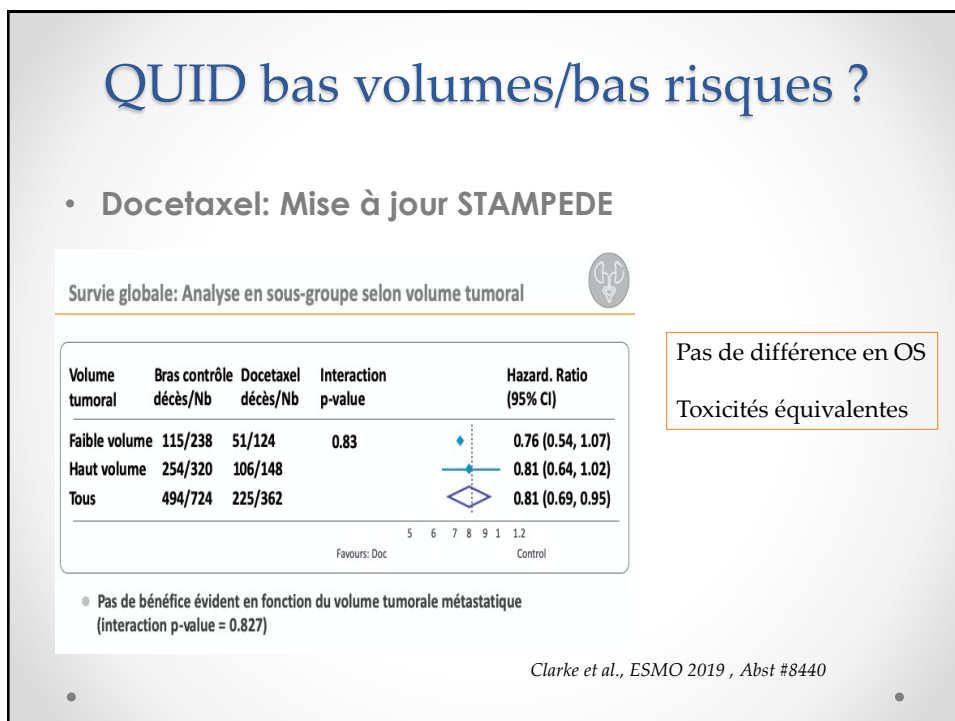


28

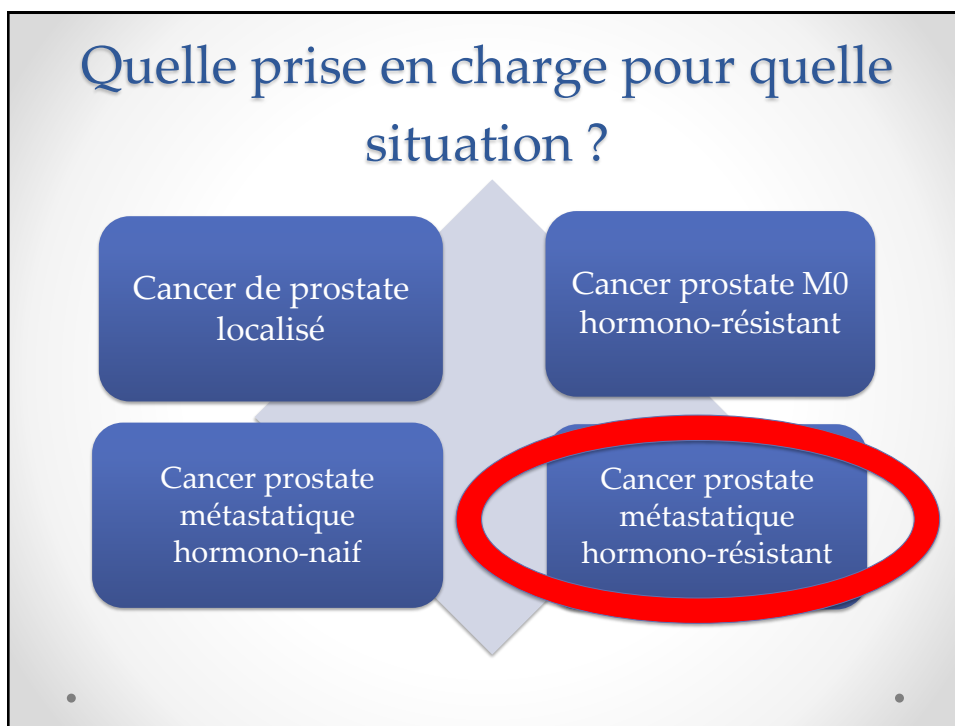


Bénéfice quel que soit le volume tumoral/ risque

29



30



31

Cancer métastatique hormono-résistant

- Docetaxel
- Cabazitaxel
- Acétate d'Abiratérone
- Enzalutamide

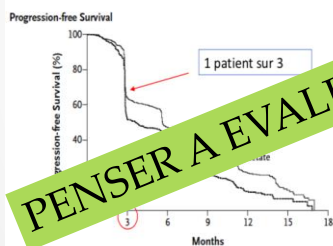
→

32

1 ère ligne

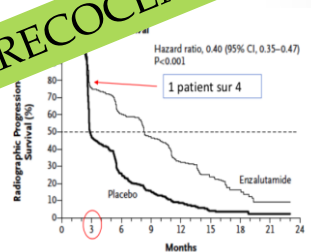
- Docetaxel ou NHT
- ATTENTION : résistances primaires NHT

ETUDE COU-AA-301



De Bono et al., NEJM 2011

ETUDE



Scher et al., NEJM 2012

PENSER A EVALUER PRECOCEMENT ++

33

2 ème ligne

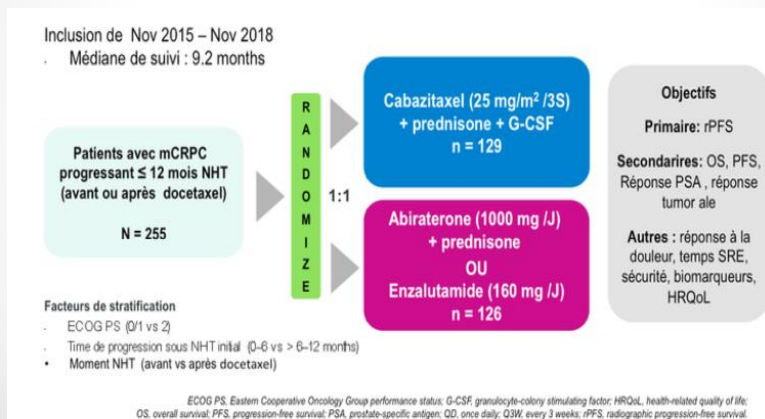
- Cabazitaxel / Enzalutamide/ Abiratérone
- Attention aux résistances croisées entre NHT
(Miyake H. Clinical Genitourin Cancer 2017)

→ Il est recommandé d'alterner NHT- Chimiothérapie

34

3 ème ligne : ETUDE CARD

ETUDE PHASE III, comparant cabazitaxel (CBZ) à l'abiraterone (ABI) ou l'enzalutamide (ENZ) chez les mCRPC



De Wit et al., ESMO 2019

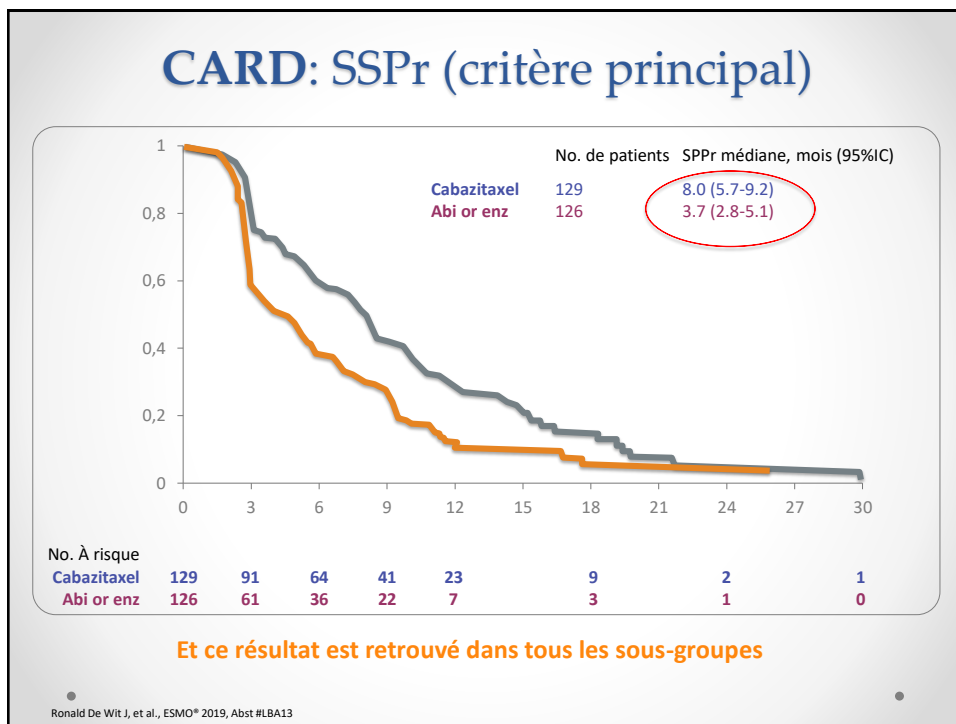
35

CARD: Caractéristiques des patients

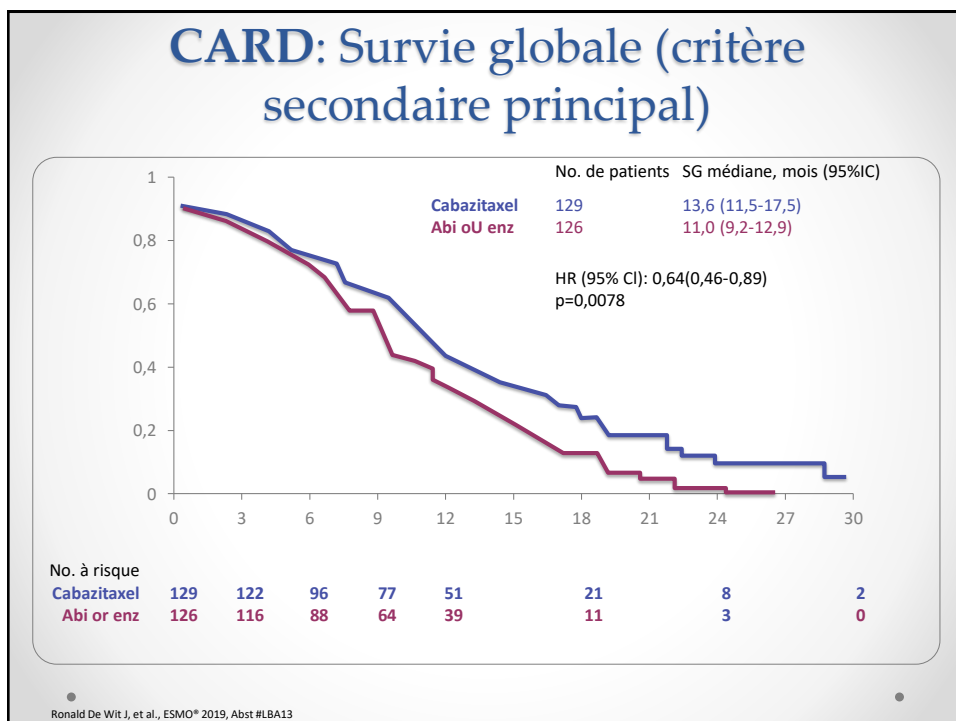
	Cabazitaxel (N = 129)	Abiraterone or enzalutamide (N = 126)
Median age, years (range)	70.0 (46–85)	71.0 (45–88)
≥ 75 years, n (%)	45 (34.9)	34 (27.0)
ECOG PS 0–1, n (%)	123 (95.3)	119 (94.4)
Visceral metastases, n (%)	21 (16.3)	25 (19.8)
Type of progression at study entry, n (%)		
PSA only	11 (8.5)	10 (7.9)
Radiologic (± PSA), no pain	23 (17.8)	16 (12.7)
Pain (± PSA, ± radiologic)	86 (66.7)	90 (71.4)
Gleason 8–10 at diagnosis, n (%)	73 (56.6)	81 (64.3)
M1 disease at diagnosis, n (%)	49 (38.0)	60 (47.6)
Docetaxel/abiraterone in mHSPC, n (%)	14 (10.9)/0	18 (14.3) /1 (0.8)
Prior alternative ARTA, n (%)		
Abiraterone/enzalutamide	56 (43.4)/72 (55.8)	67 (53.2)/59 (46.8)
Received before/after docetaxel	50 (38.8)/79 (61.2)	49 (38.9)/77 (61.1)
Median duration of prior alternative ARTA, months	7.6	8.0

De Wit et al., ESMO 2019

36

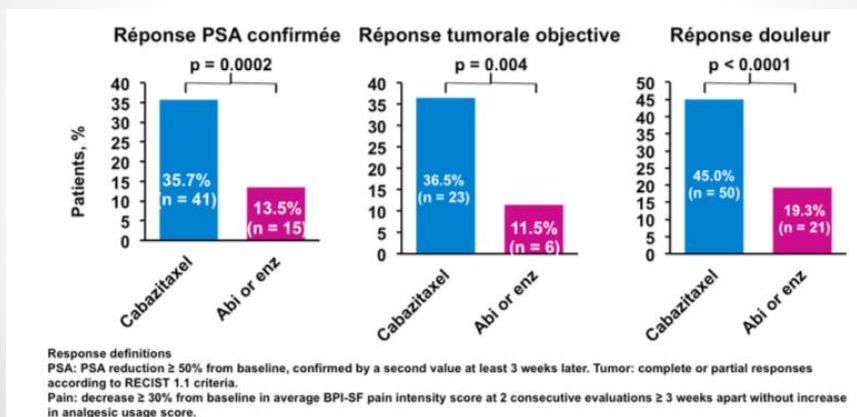


37



38

CARD: autres critères secondaires



De Wit et al., ESMO 2019

39

CARD: Tolérance

Patients, n (%)	Cabazitaxel (n=126)	Abiraterone ou enzalutamide (n = 124)
Tout EI	124 (98.4)	117 (94.4)
Tout grade > 3 EI	71 (56.3)	65 (52.4)
EI grave	49 (38.9)	48 (38.7)
EI entraînant l'arrêt du traitement	25 (19.8)	11 (8.9)
EI entraînant l'arrêt du traitement*	7 (5.6)	14 (11.3)

*Au cours de la période d'EI émergente du traitement (de la randomisation à 30 jours après la dernière administration du traitement)

Ronald De Wit J, et al., ESMO* 2019, Abst #LBA13

40

CARD

- Cabazitaxel : réduction du risque de décès de 36% vs Abiratérone ou Enzalutamide
- Traitement de référence en 3 ème ligne

41

PERSPECTIVES ...

42

Immunothérapie

- Tumeurs prostate faiblement immunogènes en règle générale
- **2 études phase II présentées à l'ESMO 2019**
 - IT Durvalumab +/- Termelimumab : intérêt doublet, 16% taux réponse sur le PSA
(S.J. Hotte et al., ESMO 2109)
 - Docetaxel + Nivolumab: 46,3% taux réponse sur le PSA
(Fizazi et al., ESMO 2109)
 - Nécessité d'identifier des marqueurs pour sélectionner les patients qui ont le plus de chances d'être répondeurs

43

Inhibiteurs de PARP

- Environ 20% des CPRCm présentent des anomalies HRD
- Inhibiteurs de PARP : concept de **léthalité synthétique**
 - Agissent sur les systèmes de réparation de l'ADN en synergie avec la perte de fonction de BRCA par les cellules tumorales, provoquant une importante instabilité génétique qui amène à la mort de la cellule
- 2 études de phase II ont montré des résultats intéressants

44

Etudes TRITON 2 et GALAHAD

TRITON 2*

BRCA1/2 (n=98)	
n/N (%) [IC 95%]	
ORR Confirmé	25/57 (43.9%) [30.7-57.6]
Taux de réponse PSA confirmé	51/98 (52.0%) [41.7-62.2]

- 43.9% avaient une réponse objective confirmée
 - 3/57 (5.3%) RC
 - 22/57 (38.6%) RP
- 52.0% avaient une réponse sur le PSA confirmée

* Nombre médian de traitements antérieurs pour CPRCm: 2

W. Abida, et al., ESMO* 2019, Abst #846PD

GALAHAD**

BRCA1/2 bi-allélique (n=46)	
n/N (%) [IC 95%]	
ORR Confirmé	12/29 (41%) [23.5, 61.1]
Taux de réponse PSA confirmé	23/46 (50%) [34.9, 65.1]

- 41% avaient une réponse objective confirmée
 - 1/29 (3%) RC
 - 11/29 (38%) RP
- 50% avaient une réponse sur le PSA confirmée

** Nombre médian de traitements antérieurs pour CPRCm: 3

M. R. Smith, et al., ESMO* 2019, Abst #LBA50

45

Etudes TRITON 2 et GALAHAD

TRITON 2

	ATM (n=57)	CDK12 (n=14)	CHECK2 (n=7)	Other (n=14)
n/N (%) [95% CI]				
ORR confirmé	2/21 (9.5%) [1.2-30.4]	0/9 (0%) [0.0-33.6]	0/5 (0%) [0.0-52.2]	5/13 (38.5%)* [13.9-68.4]
Tx réponse PSA confirmé	2/57 (3.5%) [0.4-12.1]	1/14 (7.1%) [0.2-33.9]	1/7 (14.3%) [0.4-57.9]	5/14 (35.7%)* [12.8-64.9]

- 14.6% avaient un réponse objective confirmé
 - 3/57 (5.3%) RC
 - 22/57 (38.6%) rp
- 9.8% avaient une réponse sur le PSA confirmé

*2 PALB2, 1 BRP, 1FANCA, 1 RAD51B

M. R. Smith, et al., ESMO* 2019, Abst #LBA50

GALAHAD

Absence-BRCA1/2 bi-allélique (n=46)	
n/N (%) [95% CI]	
ORR confirmé	2/22 (9%)** [1.1-29.2]
Tx réponse PSA confirmé	1/35 (3%) [0.1-14.9]

- 9% avaient un réponse objective confirmé
 - 0 RC
 - 2/22 (9%) RP
- 3% avaient une réponse sur le PSA confirmé

46

PROFOUND : étude phase III

- Critère principaux
 - mCRPC avec progression de la maladie sur des CNS antérieures, par exemple abiraterone ou enzalutamide
 - Altérations dans >1 de tout gène qualifiant ayant un rôle direct ou indirect dans le HRR
- Facteurs de stratification
 - Traitement antérieur par taxane
 - Mesure de la maladie

Cohorte A:
BRCA1, BRCA2 ou ATM
N = 245

Cohorte B:
Autres modifications
N = 245

Olaparib 300 mg bid
N = 162

Choix du médecin
N = 83

Olaparib 300 mg bid
N = 94

Choix du médecin
N = 48

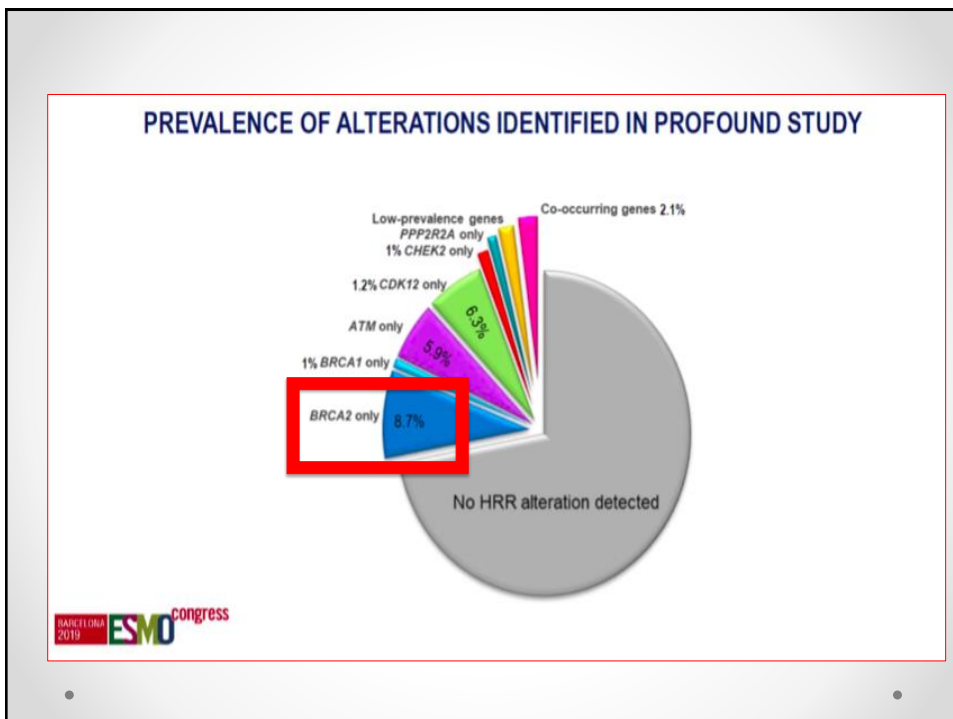
Critère principal
→ SSP radiographique (SSPr) dans la cohorte A (RECIST 1.1 & PCWG3 par BICR)

Critères secondaires
 → SPPr dans cohortes A+B
 → Taux de réponse objectif radiographique (TRO) confirmé dans la cohorte A
 → Temps de progression de la douleur (TTPD) dans la cohorte A
 → Survie globale (SG) dans la cohorte A

• * Un essai clinique expérimental, basé sur le test de séquençage FoundationOne® CDx de nouvelle génération. Développé en partenariat avec Foundation Medicine Inc, et utilisé pour sélectionner prospectivement des patients présentant des altérations dans BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D et/ou RAD54L dans leur tissu tumoral

• Massa Hussain, et al., ESMO® 2019, Abst #LBA12_PR

47



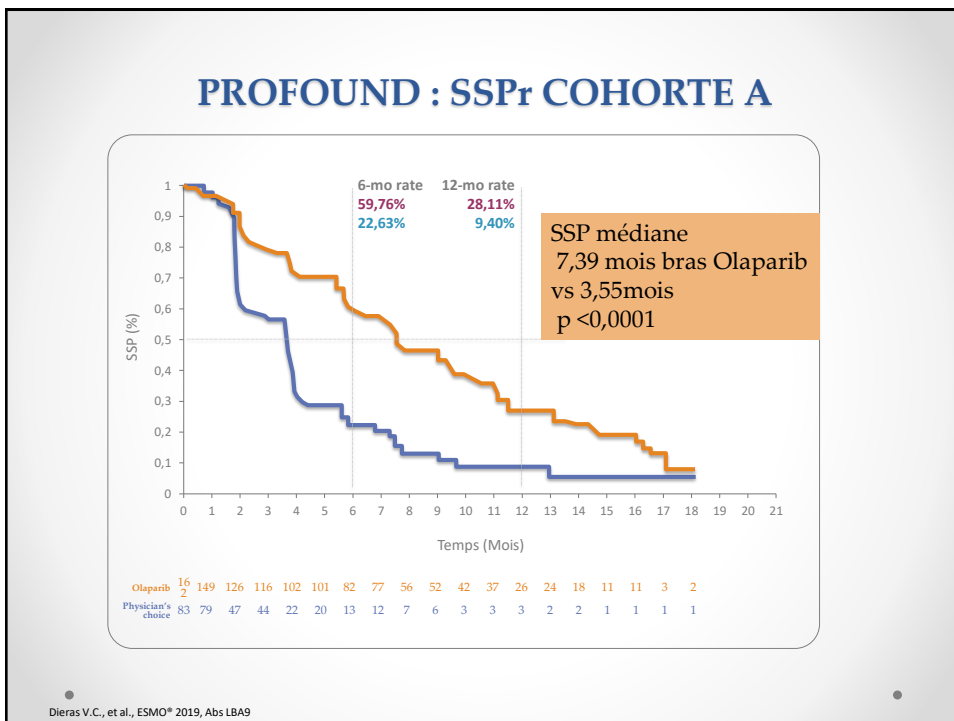
48

PATIENT CHARACTERISTICS *

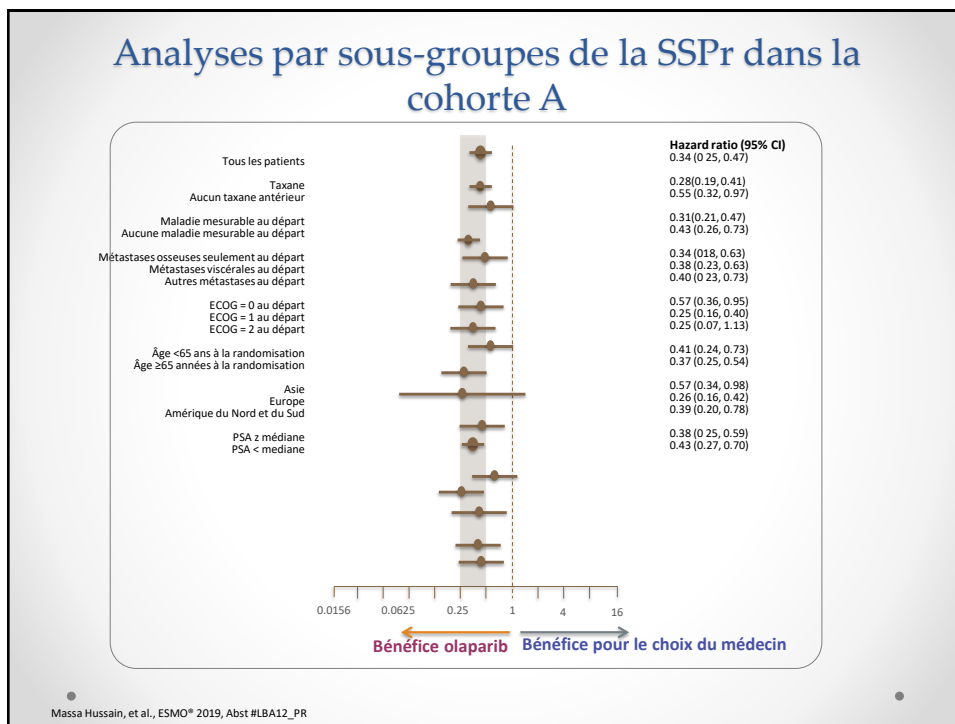
	Cohort A		Cohorts A+B †	
	Olaparib (N=162)	Physician's choice (N=83)	Olaparib (N=256)	Physician's choice (N=131)
Patients with alteration(s) in a single HRR gene, n (%)				
BRCA1 or BRCA2	88 (54.3)	52 (62.7)	89 (34.8)	52 (39.7)
ATM	60 (37.0)	24 (28.9)	62 (24.2)	24 (18.3)
Others	-	-	88 (34.4)	44 (33.6)
Patients with co-occurring alterations, n (%)	14 (8.6)	7 (8.4)	17 (6.6)	11 (8.4)
Median (range) age, years	68 (47-96)	67 (49-86)	69 (47-91)	69 (49-87)
Metastatic disease at initial diagnosis, n (%)	38 (23.5)	19 (22.9)	66 (25.8)	25 (19.1)
Site of metastases, n (%)				
Bone only	57 (35.2)	23 (27.7)	86 (33.6)	38 (29.0)
Visceral (eg lung/ liver)	46 (28.4)	32 (38.6)	68 (26.6)	44 (33.6)
Other	49 (30.2)	23 (27.7)	88 (34.4)	41 (31.3)
Measurable disease at baseline, n (%)	95 (58.6)	46 (55.4)	149 (58.2)	72 (55.0)
Median (Q1, Q3) baseline PSA, µg/L	62.2 (21.9, 280.4)	112.9 (34.3, 317.1)	68.2 (24.1, 294.4)	106.5 (37.2, 326.6)
ECOG performance status, n (%)				
0-1	151 (93.2)	80 (96.4)	243 (94.9)	126 (96.2)
2	11 (6.8)	3 (3.6)	13 (5.1)	4 (3.1)
Prior new hormonal agent				
Enzalutamide only	68 (42.0)	40 (48.2)	105 (41.0)	54 (41.2)
Abiraterone only	62 (38.3)	29 (34.9)	100 (39.1)	54 (41.2)
Abiraterone + enzalutamide	32 (19.8)	14 (16.9)	51 (19.9)	23 (17.6)
Previous taxane use, n (%)				
Yes	106 (65.4) ‡	52 (62.7)	170 (66.4)	84 (64.1)
Docetaxel only	74 (45.7)	32 (38.6)	115 (44.9)	58 (44.3)
Cabazitaxel only	2 (1.2)	0 (0.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
Docetaxel+cabazitaxel	29 (17.9)	20 (24.1)	51 (19.9)	26 (19.8)

Gene Prevalence Poster 847PD
 † Four patients were incorrectly assigned to Cohort B (one BRCA2, one BRCA2+CDK12 and two ATM). ‡ One patient received paclitaxel

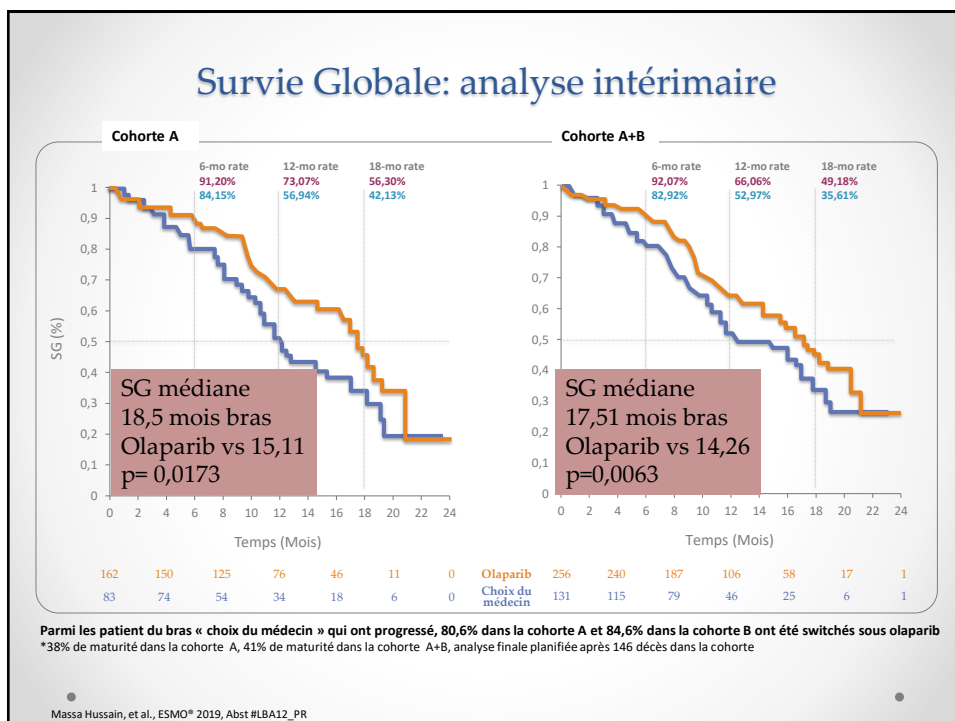
49



50



51



52

PROFOUND

- Temps médian jusqu'à progression douleur cohorte A → NR vs 9,92 mois (HR 0,44, p= 0,0192)
- Plus d'effets indésirables grade 3 ou plus dans le bras Olaparib , 50,8% vs 37,7% (anémie, nausées, fatigue, perte d'appétit)

Massa Hussain, et al., ESMO© 2019, Abst #LBA12_PR

53

TAKE HOME MESSAGE PARPi



- Voie thérapeutique prometteuse
- Discuter recherche mutation BRCA2 en RCP
- Quelles séquences thérapeutiques?
- Etudes en cours

54

