

# STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER DE PROSTATE

---

Dr Delphine HAMELIN

Centre St Michel

LA ROCHELLE

13/12/2018

# CANCER PROSTATE LOCALISE

---

# ASCO 2018 Cancer de prostate localisé

ASCO® 2018

Actualités sur le cancer  
de la prostate et autres tumeurs

Cancers de la prostate

Cancers de la prostate localisés

5

## SPCG-13

Place de la chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de docétaxel  
en cas de cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire ou à haut risque

- Cancer de la prostate à risque intermédiaire et à haut risque au diagnostic
  - T2, score de Gleason 4+3, PSA = 10-70
  - T2, score de Gleason 8-10, PSA ≤ 70
  - T3
- RT (≥ 74 Gy)
- ADT néo-adjuvante ou adjuvante, selon indication

R

Docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup>  
/3 sem. (x 6) ± ADT  
(n = 188)

Surveillance ± ADT  
(n = 188)

### Critère primaire

- SSM biologique (PSA ≥ 2/nadir)

### Critères secondaires

- Temps jusqu'à progression de la douleur
- Temps jusqu'à CT
- Temps jusqu'à traitement subséquent

- Hypothèse : différence de SSM biologique de 12 %/15 % (puissance de 89 %)
- Suivi à 5 ans : PSA tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois
- Âge médian : 67 ans  
Score de Gleason de 8-10 : **44,6** versus **49,5** %  
T3 : **74,5** versus **75,5** %
- 78,2 % ont reçu 6 cycles
- 16,1 % ont présenté des neutropénies fébriles
- Pas de différence en analyse multivariée, docétaxel versus surveillance  
HR = 1,13 ; IC<sub>95</sub> : 0,79-1,3 ; p = 0,517

→ **Pas de bénéfice de 6 cycles de docétaxel, en adjuvant post-RT**

# ASCO 2018 Cancer de prostate localisé

ASCO® 2018

Actualités sur le cancer  
de la prostate et autres tumeurs

Cancers de la prostate  
Cancers de la prostate localisés

6

## Abiratérone et cancer de la prostate M0 hormonoSe

**Titre : HormonoSe =  
hormonosensible ?**

*Essai de phase III évaluant le bénéfice de l'ajout d'abiratérone à la déprivation androgénique pendant 8 mois en cas de cancer de la prostate en rechute biologique après traitement local*

- Cancer de la prostate traité antérieurement
- En rechute biologique (nadir + 2 post-RT, PSA > 0,2 post-PR)
- M0 (imagerie conventionnelle)
- Testostérone ≥ 150 ng/dl

### Stratification

- PR/RT
- Délai avant rechute ≥ versus < 3 ans

R

Abiratérone 1 g/j +  
prednisone 5 mg/j +  
LHRHa 8 mois  
(n = 99)

Crossover autorisé à progression

LHRHa  
(n = 99)

### Critère primaire

- SSP biologique

### Critères secondaires

- Délai avant récupération testostéronémie > 150 ng/dl
- Tolérance
- Association avec les critères cliniques/tumoraux

- Hypothèse : différence en SSP biologique de 20 % à 1 an (puissance de 93 %)  
Suivi : 35,5 mois
- Âge médian : 65 ans (extrêmes : 42- 85) ; PS 0 ; PSA : **1,2** versus **1**  
Testostéronémie : **346** versus **348** ng/dl ; PR : 94 %
- SSP biologique : **28,3 (24,2-35,4)** versus **21,1 (19,1-27,4)** mois (HR = 0,62 ; IC<sub>95</sub> : 0,44-0,88 ; p = 0,007)
- Délai avant récupération testostéronémie : **13,1** versus **12,9** mois (NS)
- Profil de tolérance classique

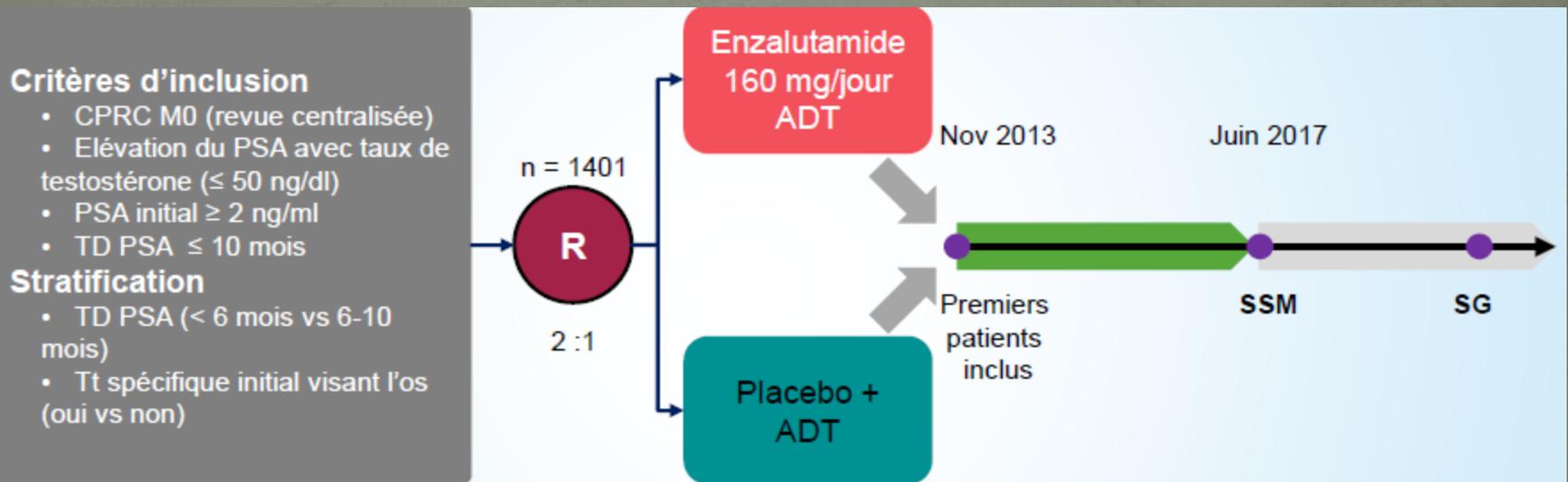
→ **Bénéfice de l'adjonction de l'abiratérone à la déprivation androgénique d'une durée de 8 mois, lors de la rechute biologique sur la SSP biologique**

CANCER PROSTATE M<sub>0</sub>  
HORMONORESISTANT

---

# Cancer de prostate hormonorésistant Mo

- Etude PROSPER (Enzalutamide)



**Critère principal:** MFS (Délai entre la randomisation et la progression radiologique ou le décès dans les 112 jours après l'arrêt du traitement)

**Critères secondaires:** Tolérance, délai avant la progression du PSA, délai avant le recours à d'autres traitements antitumoraux)

# ETUDE PROSPER

## Primary Endpoint: MFS



- Median MFS was ≈ 22 months longer with enzalutamide than with placebo (71% reduction in relative risk of radiographic progression or death)

Abbreviations: CI, confidence interval; ENZA, enzalutamide; NR, not reached; PBO, placebo.

# ETUDE PROSPER: Données de tolérance

Evènement, n (%)	Enzalutamide + ADT (n = 930)	Placebo + ADT (n = 465)
<b>Tous évènements indésirables</b>	808 (87 %)	360 (77 %)
<b>EI de grade ≥ 3</b>	292 (31 %)	109 (23 %)
<b>EI de grade ≥ 3 chez &gt; 1 % des patients (groupe enzalutamide)</b>		
Hypertension	43 (5 %)	10 (2 %)
Fatigue	27 (3 %)	3 (1 %)
Hématurie	16 (2 %)	13 (3 %)
Chutes	12 (1 %)	3 (1 %)
Asthénie	11 (1 %)	1 (< 1 %)
Pneumopathie	10 (1 %)	2 (< 1 %)
Syncope	10 (1 %)	2 (< 1 %)
Anémie	9 (1 %)	6 (1 %)
Infection urinaire	7 (1 %)	3 (1 %)
Cataracte	7 (1 %)	2 (< 1 %)
Insuffisance cardiaque	7 (1 %)	1 (< 1 %)
Infarctus du myocarde	6 (1 %)	2 (< 1 %)
Adénocarcinome colique	5 (1 %)	2 (< 1 %)
Hyperglycémie	5 (1 %)	1 (< 1 %)
Hyponatrémie	5 (1 %)	1 (< 1 %)
Pathologie coronarienne	5 (1 %)	0

## ▪ Les EIs : principal motif d'arrêt du traitement

- Enzalutamide, n = 87 (9 %)
- Placebo, n = 28 (6 %)

## ▪ Décès liés à un EI

- Enzalutamide, n = 32 (3 %)
- Placebo, n = 3 (1 %)

# Cancer de prostate hormonorésistant Mo

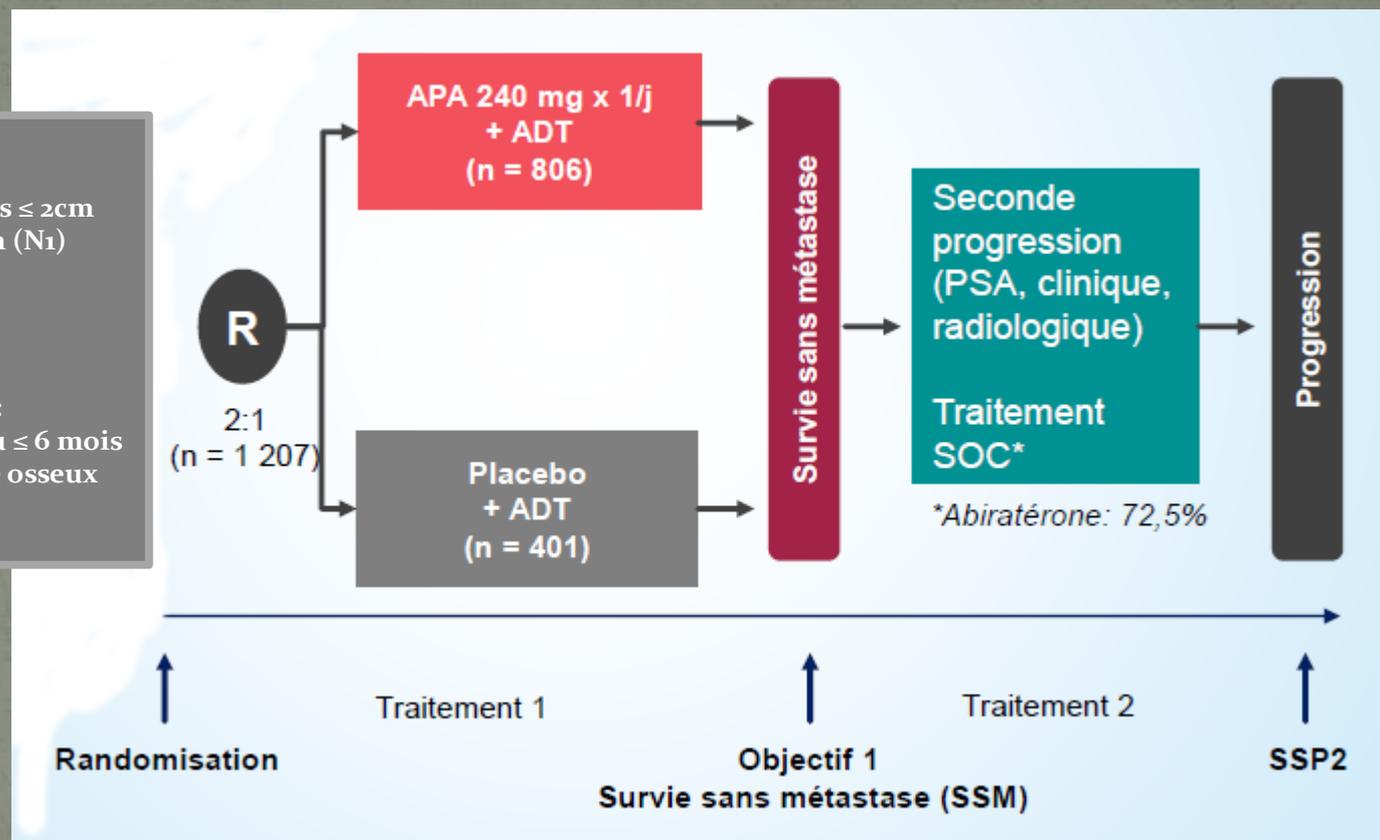
- Etude SPARTAN

**ELIGIBILITE:**

CPRC  
Ganglions pelviens  $\leq 2$ cm  
sous la bifurcation (N<sub>1</sub>)  
autorisé  
TD PSA  $\leq 10$  mois  
ADT

**STRATIFICATION:**

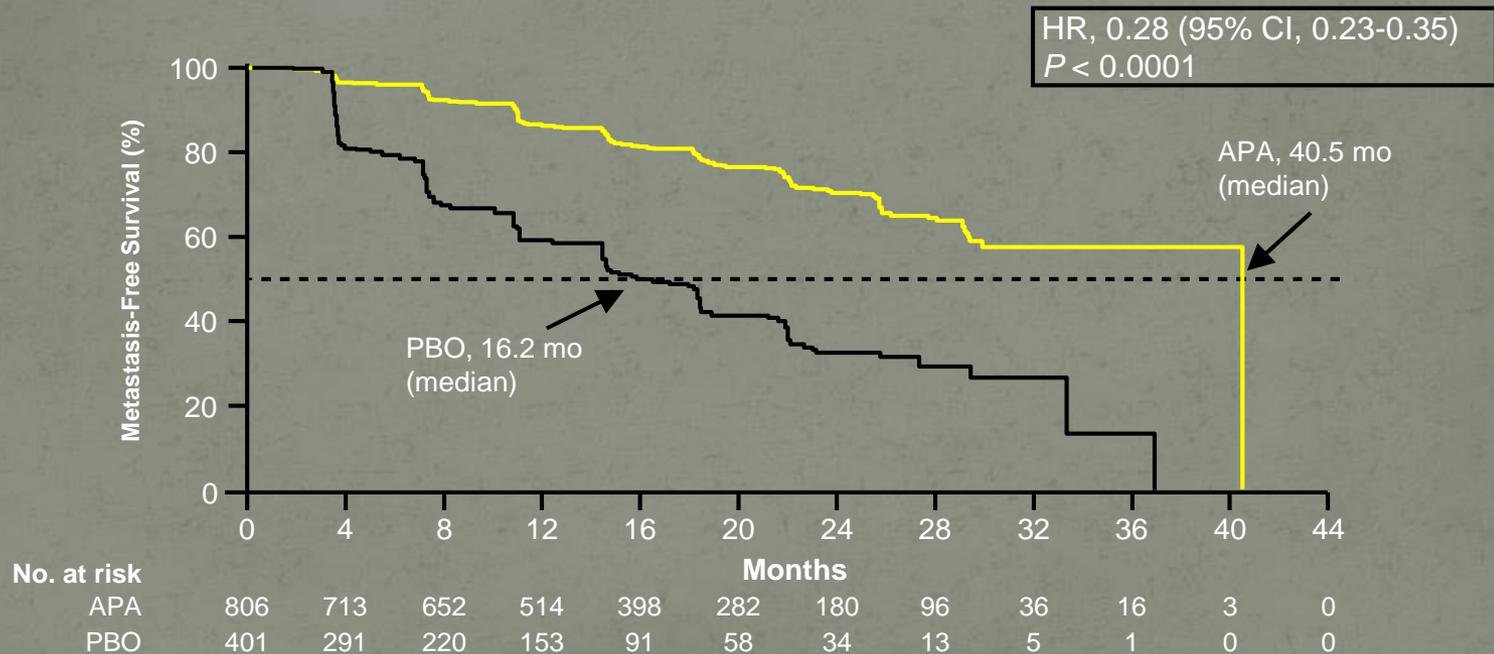
TD PSA  $>6$  mois ou  $\leq 6$  mois  
Agent remodelage osseux  
oui/non  
No ou N<sub>1</sub>



# Etude SPARTAN

## Primary End Point: Metastasis-Free Survival

72% risk reduction of distant progression or death

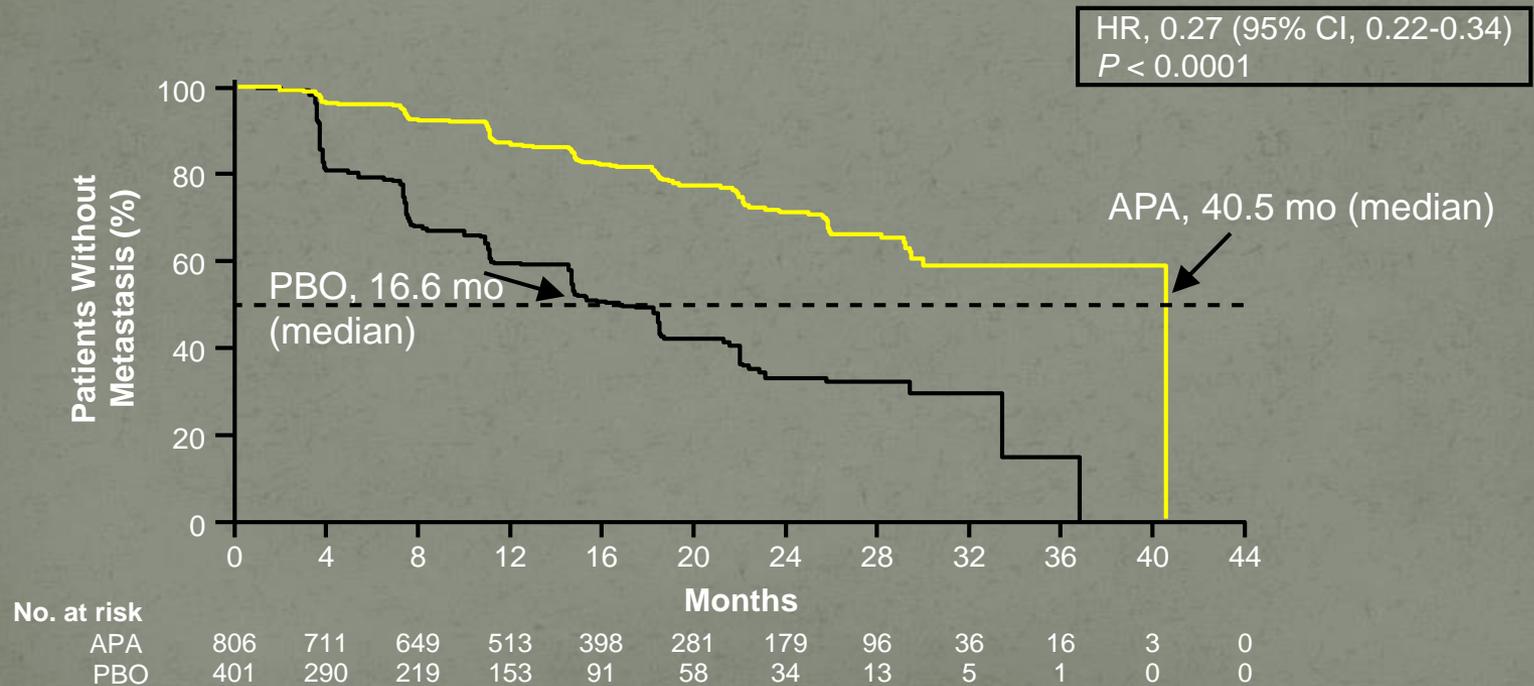


Presented by: Eric Small, MD, FASCO

# Etude SPARTAN

## Secondary End Point: Time to Metastasis

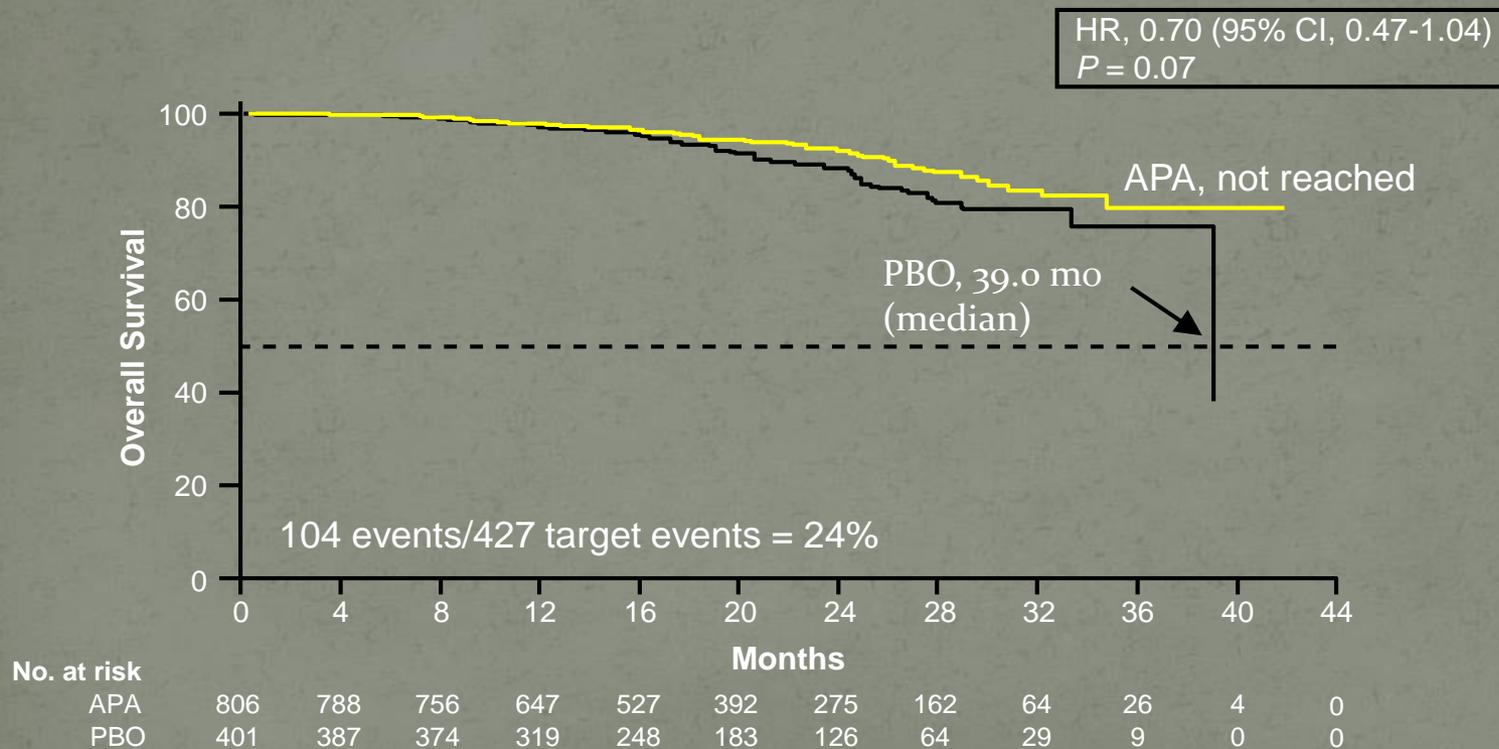
73% risk reduction of distant progression



# Etude SPARTAN

## Secondary End Point: Overall Survival

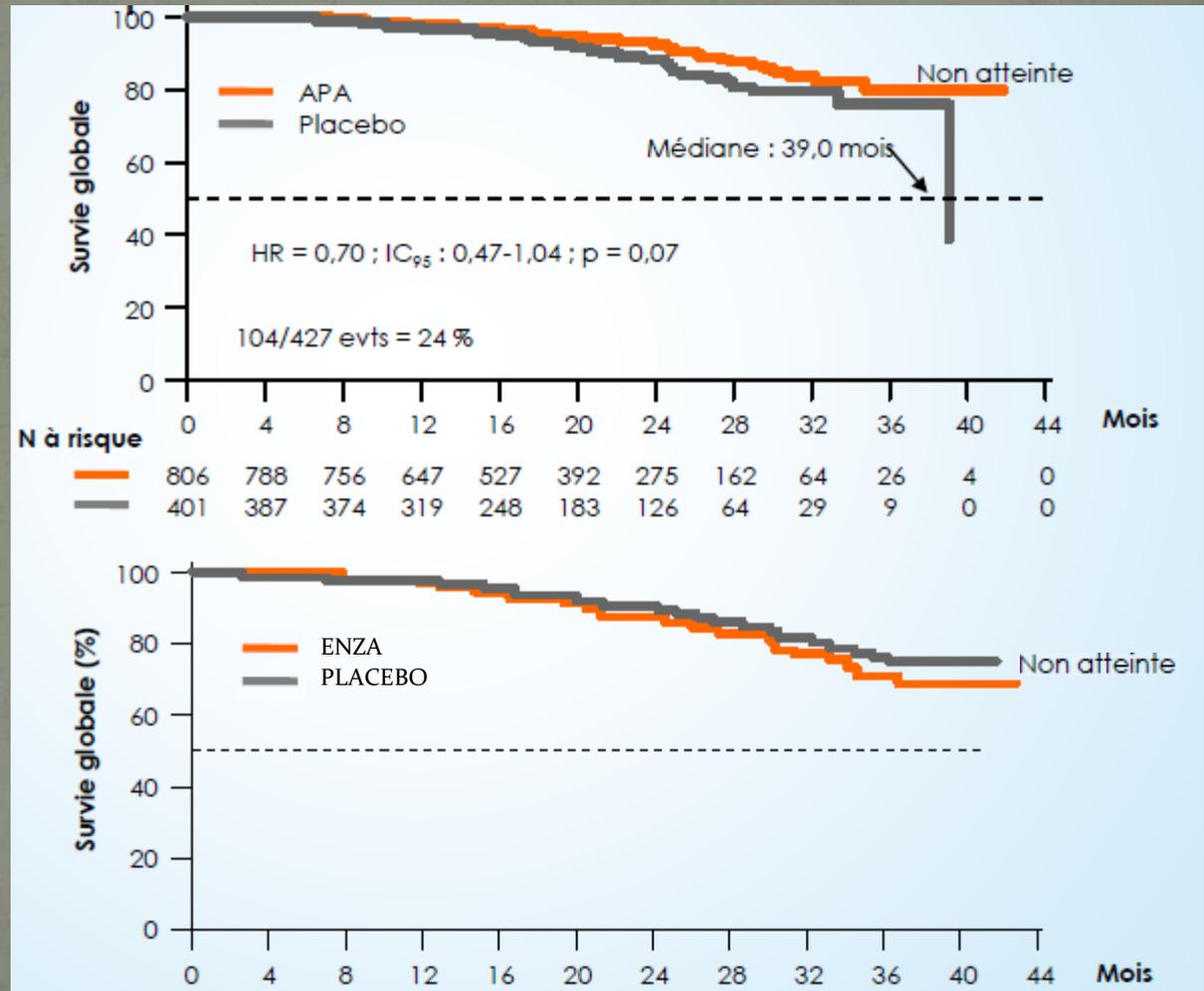
30% risk reduction of death



Presented by: Eric Small, MD, FASCO

# SPARTAN/ PROSPER: SG estimée à plus de 5 ans

SPARTAN



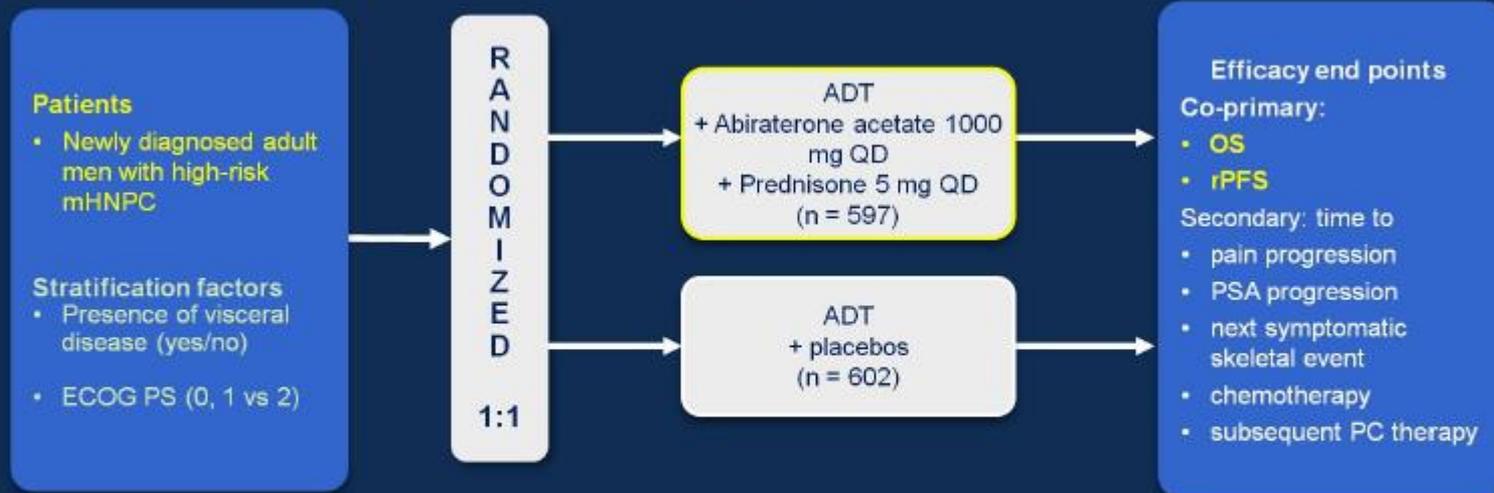
PROSPER

CANCER PROSTATE M<sub>1</sub> D'EMBLEE  
HORMONOSENSIBLE

---

# Etude LATITUDE

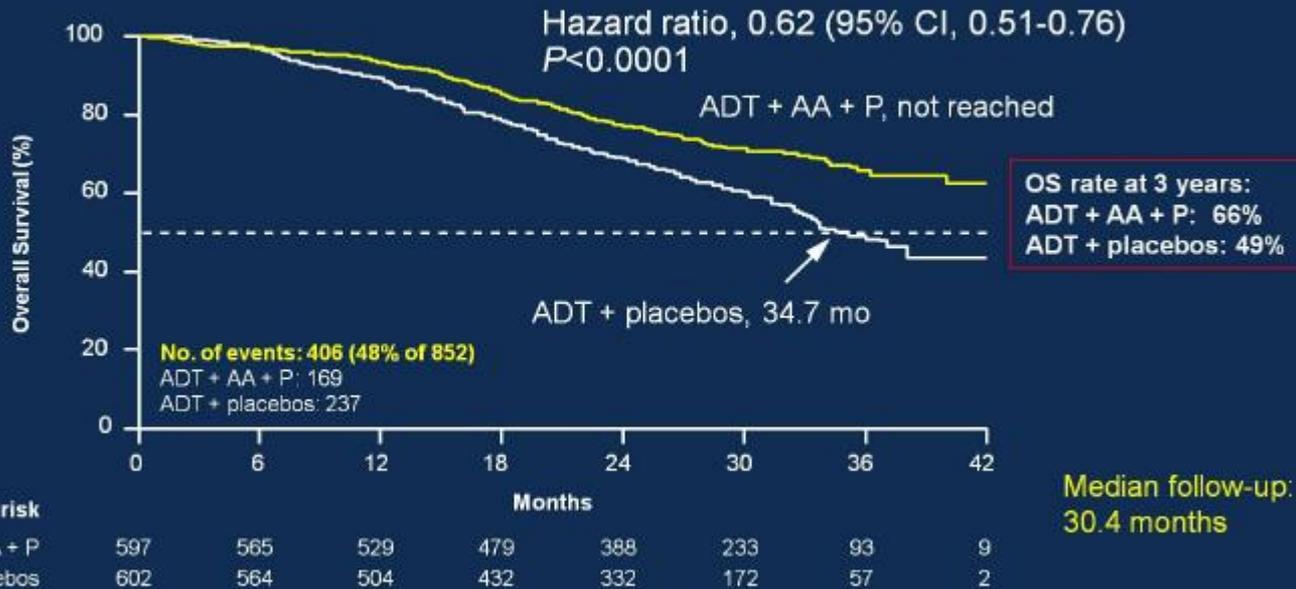
## Overall study design of LATITUDE



- Conducted at 235 sites in 34 countries in Europe, Asia-Pacific, Latin America, and Canada
- Designed and fully enrolled prior to publication of CHARTED/STAMPEDE results

# Etude LATITUDE

Statistically significant **38%** risk reduction of death



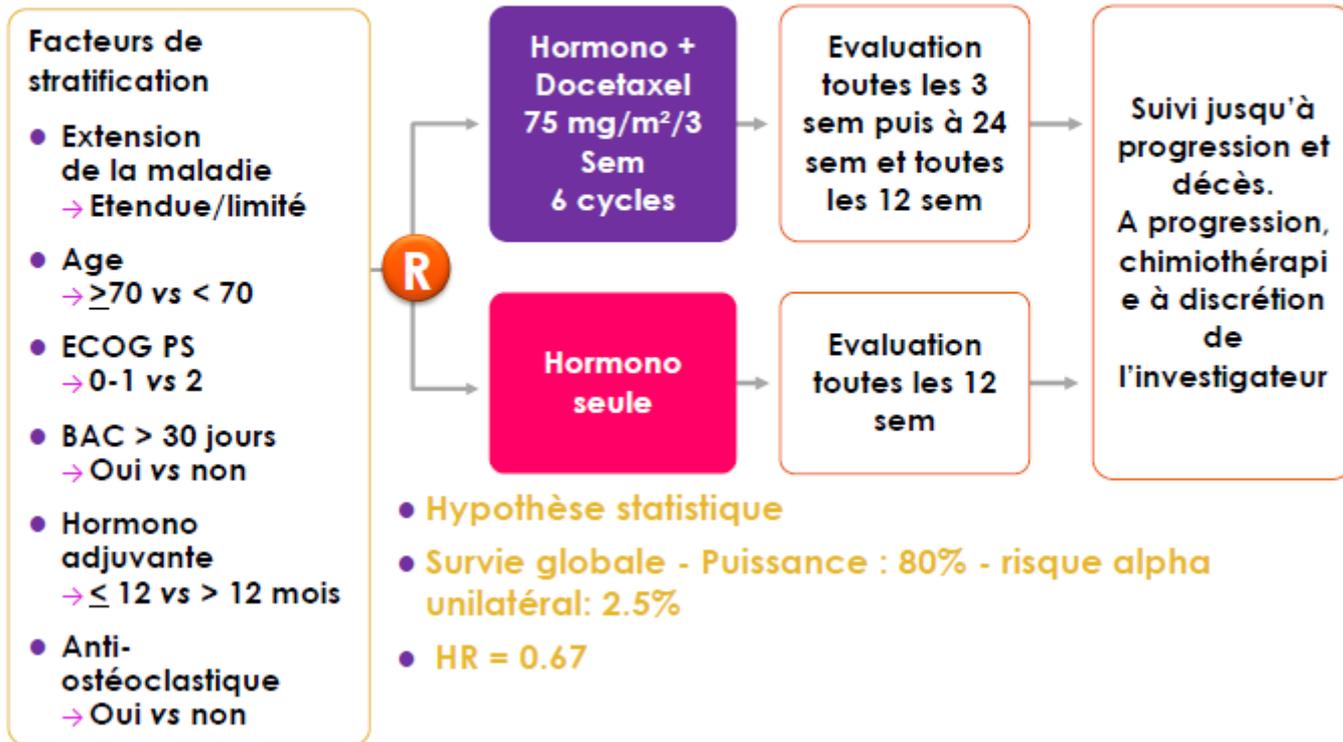
PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Presented by: Karim Fizazi

Bénéfice en survie globale pour hauts risques (N=473 HR 0,54 IC 95% 0,41-0,74 p<0,001)  
 Bénéfice en survie globale pour faibles risques (N=428 HR 0,66 IC 95% 0,44-0,98 p<0,041)  
 PEACE 1 va étudier Docétaxel + Abiraterone Fin inclusion début 2019

# Etude CHARTEED

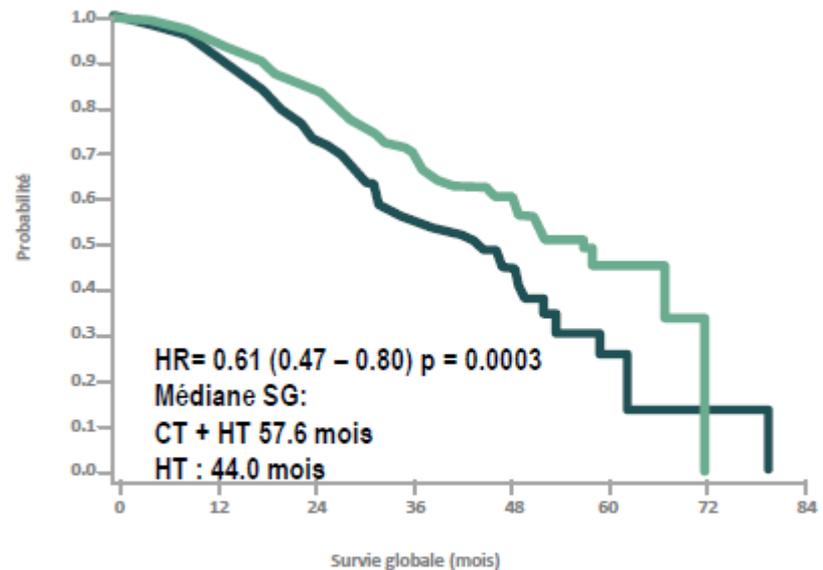
## E3805 - CHARTED : rôle du docetaxel chez les patients hormono-sensibles M+



# Etude CHARTEED

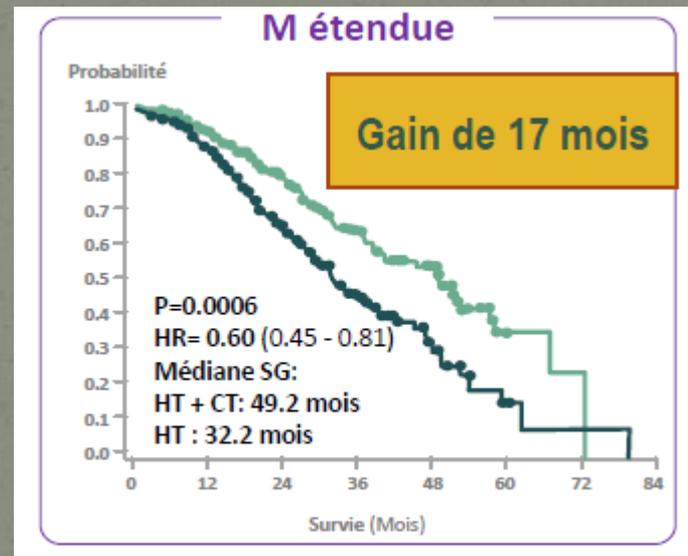
- ▶ 790 hommes inclus de juillet 2006 à nov 2012
- ▶ Analyse intermédiaire planifiée en oct 2013
- ▶ Suivi médian de 29 mois en janvier 2014
- ▶ 136 DC dans le bras hormono
- ▶ 101 DC dans le bras association

## Survie globale



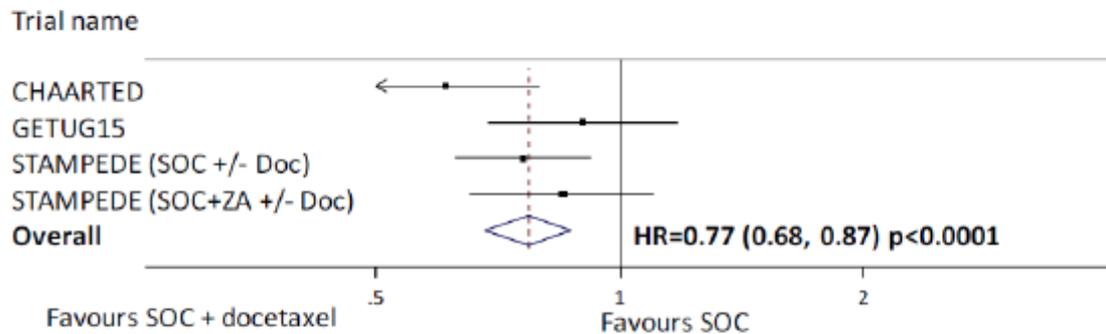
# Etude CHARTEED

Si méta viscérales et/ou 4 M+os dont 1 hors bassin/rachis



# M1 docetaxel: Survival

Results based on 2993 men / 1254 deaths



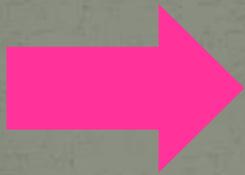
Heterogeneity:  $\chi^2=4.80$ ,  $df=3$ ,  $p=0.187$ ,  $I^2 = 37.5\%$

**10% absolute improvement in survival  
(from 40% to 50%) at 4 years**

Vale C, Lancet Oncol 2016;17:243-56

# ESMO 2018 Résultats STAMPEDE

- Intérêt de l'irradiation localisée prostatique si M1:
  - Amélioration de la SSP quelle que soit l'extension métastatique (HR=0,76)
  - SG augmentée pour groupe à faible volume métastatique (HR=0,68)
  - Survivants à 3 ans 81%(RTE) vs 73%
  - Schéma RTE 36Gy/6fr ou 55Gy/20fr



**PENSER  
SYSTEMATIQUEMENT  
RADIOTHERAPIE!!**



*Parker CC, Radiotherapy to the primary tumor for newly diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE) a randomised controlled phase 3 trial LANCET 2018oct18: S0140-6737(18) 32486-3*

# STRATEGIES CPMHR

---

Original article

## Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

Francesca Maines<sup>a</sup>, Orazio Caffo<sup>a,\*</sup>, Antonello Veccia<sup>a</sup>, Chiara Trentin<sup>a</sup>,  
Giampaolo Tortora<sup>b</sup>, Enzo Galligioni<sup>a</sup>, Emilio Brià<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medical Oncology, S. Chiara Hospital, Largo Medaglie d'oro 1, 38122 Trento, Italy

<sup>b</sup> Medical Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, University of Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italy

Critical Reviews in Oncology/Hematology 96 (2015) 498–506

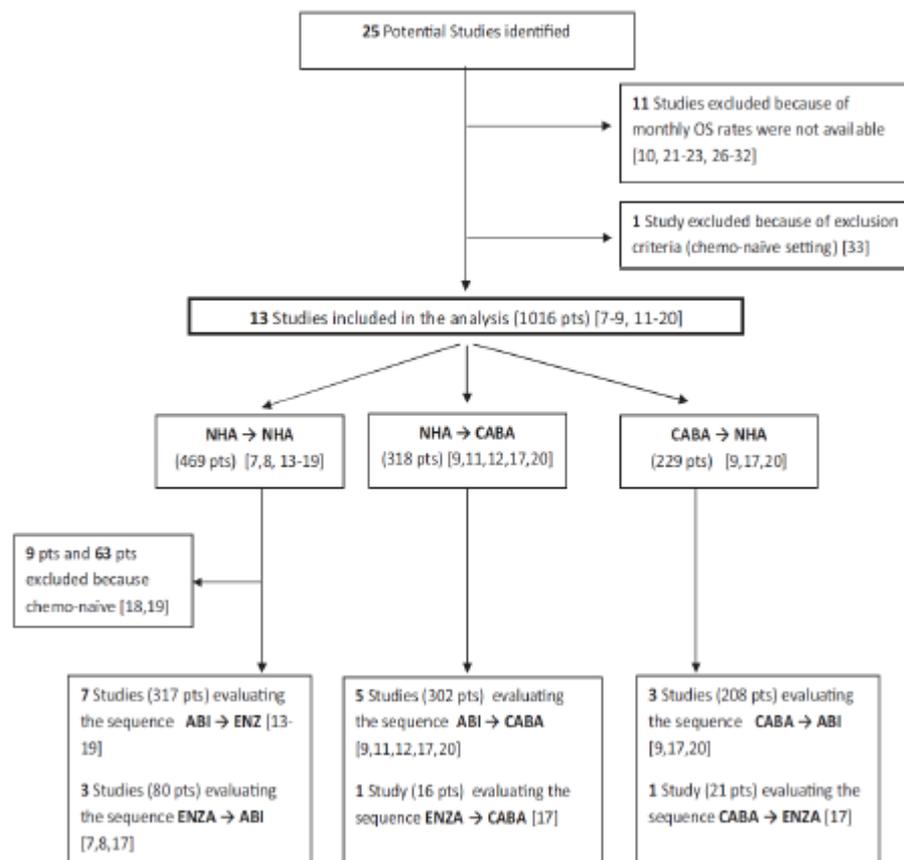


Fig. 1. Study selection flow chart. ABI: abiraterone; ENZA: enzalutamide; CABA: cabazitaxel; NHA, new hormonal agent; pts: patients.

Original article

Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

Francesca Maines<sup>a</sup>, Orazio Caffo<sup>a,\*</sup>, Antonello Veccia<sup>a</sup>, Chiara Trentin<sup>a</sup>, Giampaolo Tortora<sup>b</sup>, Enzo Galligioni<sup>a</sup>, Emilio Brià<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medical Oncology, S. Chiara Hospital, Largo Medaglie d'Oro 1, 38122 Trento, Italy

<sup>b</sup> Medical Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, University of Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italy

- A** – DOCETAXEL puis CABAZITAXEL puis HT
- B** – DOCETAXEL puis HT puis CABAZITAXEL
- C** – DOCETAXEL puis HT

Critical Reviews in Oncology/Hematology 96 (2015) 498–506

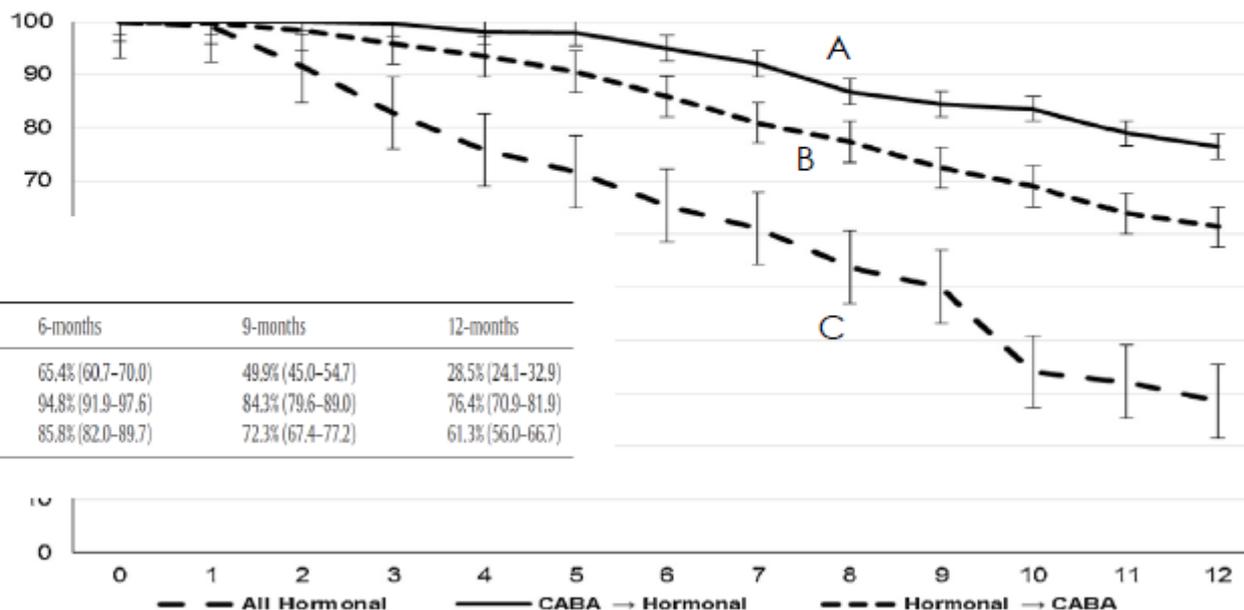


Table 2

Cumulative survival rates and 95% CIs according to groups.

Strategy	# Pts	3-months	6-months	9-months	12-months
All Hormonal	397	82.8% (79.1–86.5)	65.4% (60.7–70.0)	49.9% (45.0–54.7)	28.5% (24.1–32.9)
CABA → Hormonal	229	99.6% (98.1–100.4)	94.8% (91.9–97.6)	84.3% (79.6–89.0)	76.4% (70.9–81.9)
Hormonal → CABA	318	95.6% (93.3–97.9)	85.8% (82.0–89.7)	72.3% (67.4–77.2)	61.3% (56.0–66.7)

Fig. 2. Cumulative survival rates according to groups.

# Alternance NHT – chimiothérapie

Diminuerait les résistances croisées : hypothèse incomplètement vérifiée.

	Asymptomatic		Symptomatic	
	Bone-only disease	Visceral disease	Bone-only disease	Visceral disease
<b>1<sup>st</sup> Line</b>	<b>Sipuleucel-T</b> <b>Abiraterone</b> (esp. if ARV7-) <b>Enzalutamide</b> (esp. if ARV7-) <b>Docetaxel</b> (esp. if ARV7+)	<b>Docetaxel</b> (esp. if ARV7+) <b>Abiraterone</b> (esp. if ARV7-) <b>Enzalutamide</b> (esp. if ARV7-)	<b>Docetaxel</b> <b>Radium-223</b>	<b>Docetaxel</b>
<b>2<sup>nd</sup> Line</b>	<b>Sipuleucel-T</b>	<b>Docetaxel or Cabazitaxel</b> (if docetaxel used previously) <b>Enzalutamide or Abiraterone</b> (recommend alternating between AR-targeting agent and taxane chemotherapy)		<b>Radium-223</b>
<b>3<sup>rd</sup> Line +</b>		<b>Cabazitaxel</b> (if docetaxel used previously) <b>Enzalutamide or Abiraterone</b>		<b>Radium-223</b>

Fig. 1. Suggested treatment algorithm for sequential therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer.

# Résistances croisées

Séquences	Interprétation	Références
NHT - NHT	Probable	Miyake H Clinical Genitourin Cancer 2017
NHT - D	Possible	Mezynski Ann Oncol 2012 Schweizer Eur Urol 2014 Aggarwal Clinical Genitourin Cancer 2014 Azad Eur Urol 2015 Houts J Community Support 2014 Suzman Prostate 2014 <u>De Bono Eur Urol 2017</u>
D – NHT (AA puis E versus E puis A)	Pas de différence entre AA et E	Noonan Ann Oncol 2013 Loriot Ann Oncol 2013 Shrader Eur Urol 2014 Thomsen Sand j Urol 2014 Badrising Cancer 2014 Bianchini Eur J Can 2014 Schmid Adv Ther 2014 Brasso Eur Urol 2014
D- NHT - C	Plutôt non	Pezaro Eur Urol 2013 Sella Clin Genitourin Cancer 2014 Al Nakouzi Eur Urol 2014 (+ pré clinique) Houts J Community Support 2014 Van Soest Eur Urol 2015 (pré clinique)

NHT = nouvelles hormonothérapies (abiratérone ou enzalutamide)  
D = docétaxel; C = cabazitaxel

# Quel choix thérapeutique initial?

- D'après la littérature, pas de choix prioritaire si:
  - Méta viscérales (PREVAIL)
  - Cinétique rapide Armstrong Eur J Cancer 2010
  - Patients symptomatiques TAX 327, COUAA301, AFFIRM
  - Score de Gleason élevé Fizazi Ann Oncol 2016
- Intérêt de la chimiothérapie en premier si courte sensibilité aux ADT

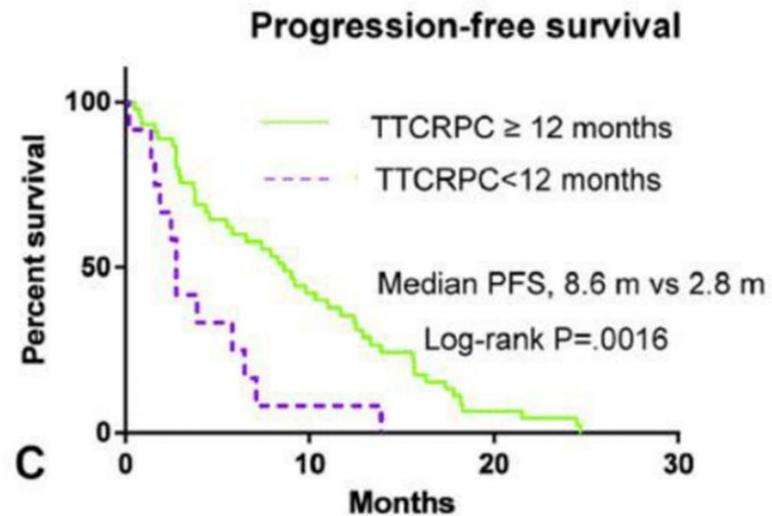
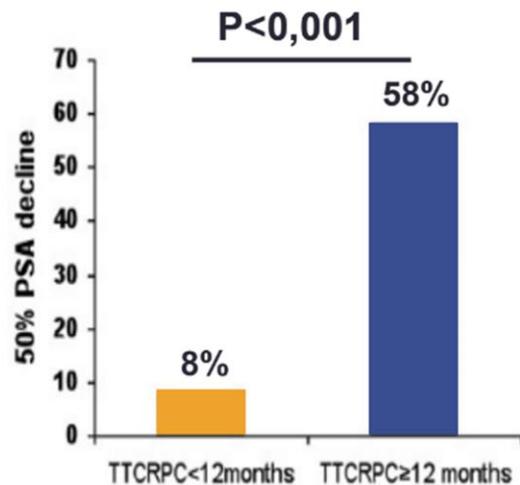
# Courte sensibilité ADT

- NHT moins efficaces.

Agonistes de la LH-RH				
Bras abiraterone + PP	Q1 ≤ 20 mois	Q2 ≥ 21 to ≤ 37 mois	Q3 ≥ 38 to ≤ 61 mois	Q4 > 61 mois
SG (IC 95%)	26,0 (22,2 – 33,5)	33,2 (29,8 – 40,4)	34,5 (29,8 – 44,0)	43,5 (36,8 – 48,9)
SSPr (IC 95%)	13,6 (10,4 – 16,6)	16,6 (13,6 – 22,0)	13,9 (11,2 – 19,3)	19,1 (16,4 – 27,8)
Antagonistes des récepteurs aux androgènes				
Bras abiraterone + PP	Q1 ≤ 7 mois	Q2 ≥ 8 to ≤ 16 mois	Q3 ≥ 17 to ≤ 33 mois	Q4 > 36 mois
SG (IC 95%)	32,5 (26,4 – 35,4)	31,9 (26,6 – 39,0)	34,7 (31,2 – 38,7)	41,4 (34,4 – 48,9)
SSPr (IC 95%)	13,7 (10,9 – 16,8)	13,7 (11,0 – 16,5)	17,2 (13,9 – 27,6)	19,1 (13,8 – 27,6)

# Temps jusqu'à résistance à la castration <12 mois

Analyse rétrospective de l'étude AFFIRM



Loriot Y, *et al.* Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1946-52.

# Abi enz ou enz abi?



Temps jusqu'à progression du PSA

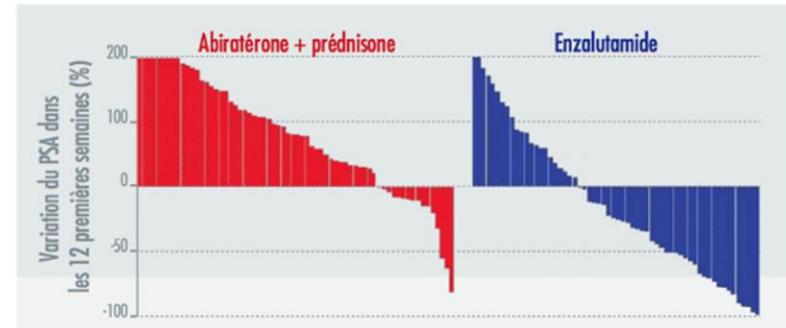
	Abiratérone + Prednisone (n = 101)	Enzalutamide (n = 101)	
TTPP 1 <sup>re</sup> ligne	7,4 mois	8,0 mois	HR = 0,88 ; IC 95 % 0,61 – 1,27
	Abiratérone + P ⇒ Enzalutamide (n = 65)	Enzalutamide ⇒ Abiratérone + P (n = 71)	
TTPP à partir de la 2 <sup>ème</sup> ligne	2,7 mois	1,3 mois	HR = 0,38 ; IC 95 % 0,26 – 0,56
TT2P*	13,6 mois	11,9 mois	HR = 0,75 ; IC 95 % 0,53 – 1,06

# Résultats -> ?

PSA50 après la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement

	AA + P → E (n = 101)	E → AA + P (n = 101)	p
Baisse du PSA ≥ 50 %	34 %	4 %	P 0.001

Plus forte diminution du PSA à S12 (waterfall plot)



Temps jusqu'à progression du PSA

	Abiratérone + Prednisone (n = 101)	Enzalutamide (n = 101)	
TTPP 1 <sup>ère</sup> ligne	7,4 mois	8,0 mois	HR = 0,88 ; IC 95 % 0,61 – 1,27
	Abiratérone + P → Enzalutamide (n = 65)	Enzalutamide → Abiratérone + P (n = 71)	
TTPP à partir de la 2 <sup>ème</sup> ligne	2,7 mois	1,3 mois	HR = 0,38 ; IC 95 % 0,26 – 0,56
TT2P*	13,6 mois	11,9 mois	HR = 0,75 ; IC 95 % 0,53 – 1,06

\*TT2P = temps jusqu'à la seconde progression du PSA depuis la première ligne.



## Schéma de l'étude

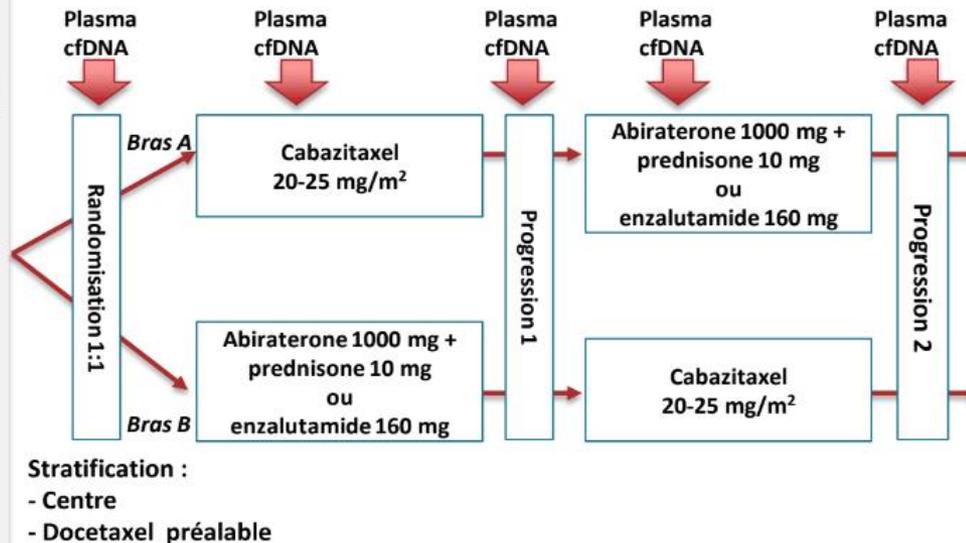
### mCRPC

#### Mauvais pronostic

- Métastases au foie
- CRPC dans les 12 mois d'un TTT par ADT pour une maladie métastatique

#### Présence ≥ 4 facteurs

- LDH > normale
- ECOG PS2
- Métastases viscérales
- Albumine < 4 g/dl
- PAL > normale
- < 36 mois de l'introduction d'un TTT par ADT



### Objectifs principaux

- Bénéfice clinique
- Baisse du PSA > 50%
- Taux de réponse
- Maladie stable > 12 semaines

### Objectifs secondaires

- Temps à la progression
- Survie sans progression
- Survie globale
- Réponse et survie après la seconde ligne
- ADNt circulant corrélé au devenir

- Inclusion de 120 patients (60 par bras pour détecter une différence absolue de 20% entre cabazitaxel et abiraterone ou enzalutamide)
- En raison d'un rythme lent d'inclusion, l'étude est fermée après 95 patients randomisés



## Conclusions

---

- Taux de bénéfice clinique plus important du cabazitaxel *versus* abiraterone /enzalutamide chez les patients avec un mauvais pronostique CRPCm
  - **CBR de 90% pour CAB vs 70% pour ABI/ENZ  $p=0,020$**
- Le taux de PSA et le taux de réponse n'est pas différent
  - **Baisse du PSA > 50% de 57% pour CAB *versus* 60% ABI/ENZ  $p=0,835$**
- La survie n'est pas différente
  - **Tendance en faveur du CAB HR 0,56 (95% CI 0,25-1,22)  $p=0,14$**

## Conclusions

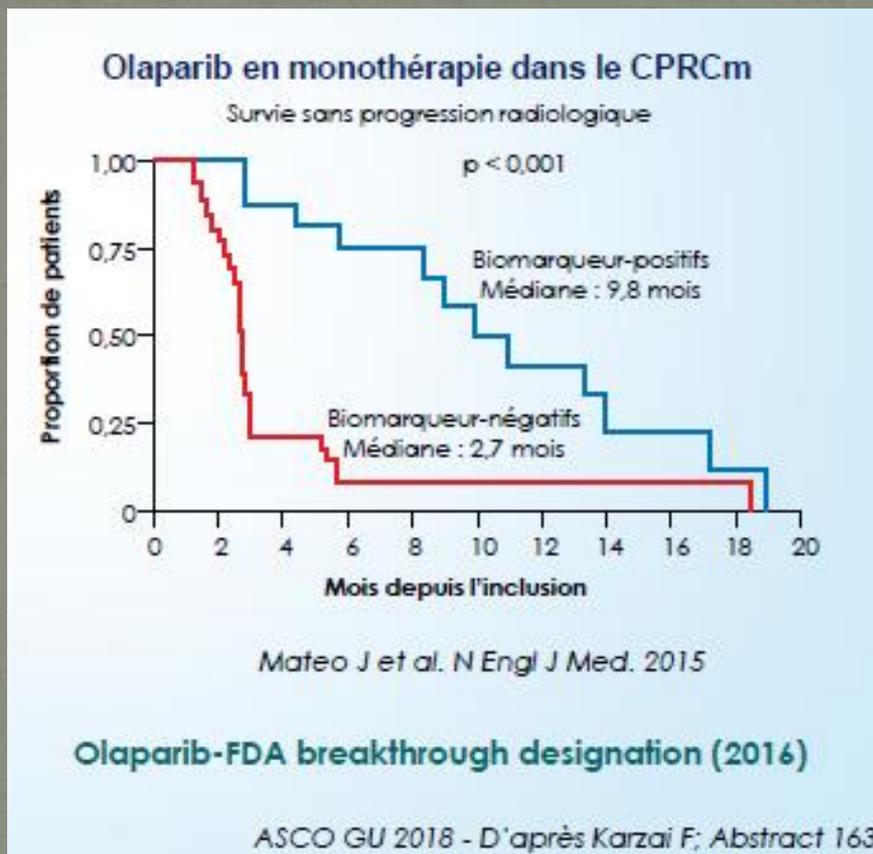
---

- Cette population de patients de mauvais pronostic a un taux élevé d'ADNct et d'altérations génomiques
  - **Amplifications RA**
  - **Anomalies de réparations de l'ADN**
- Le taux à la baseline et les variations en cours de traitement de l'ADNct sont pronostiques
- Les altérations génomiques individuelles ne sont pas prédictives du bénéfice du traitement
  - **Attention sous-groupes de faibles effectifs**
  - **Amplification du RA pourrait être prédictive de l'efficacité du CAB**
- D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats

Et l'avenir?

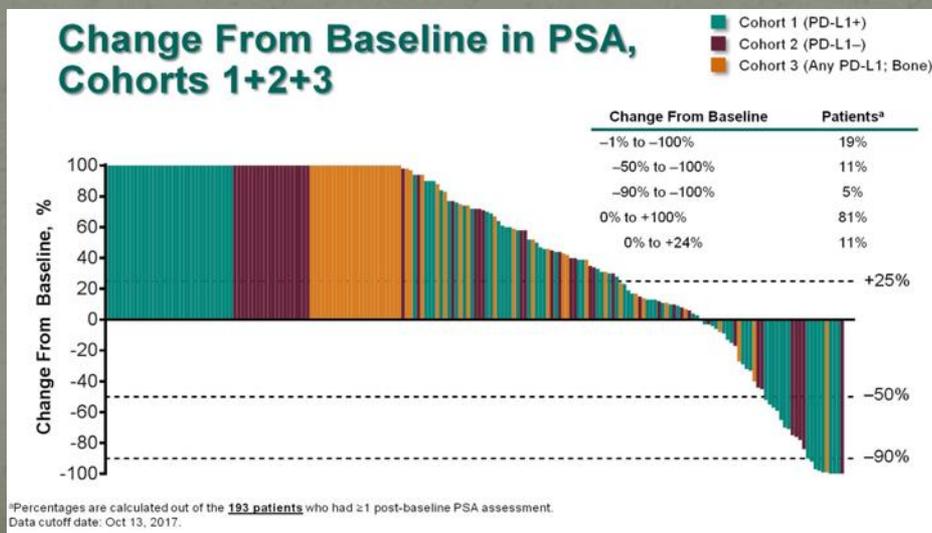
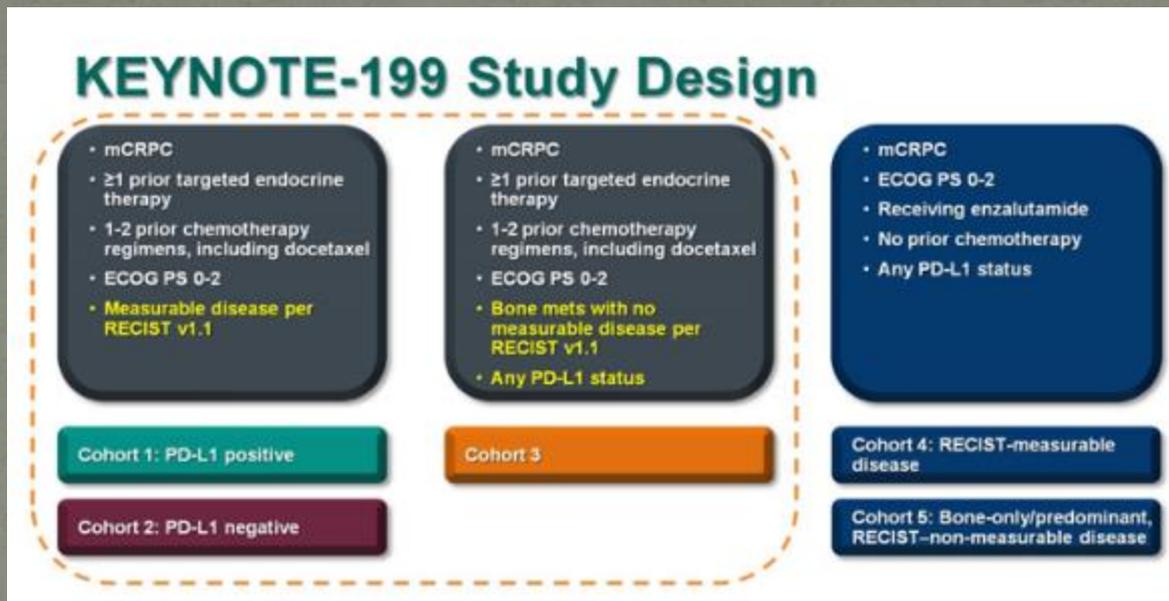
---

# Olaparib chez patient BRCA muté



*Et autres données prometteuses en association au Durvalumab...*

# KEYNOTE 199 Pembrolizumab et CRPCm



# CONCLUSION

- Pas d'intérêt du Docetaxel en adjuvant pour cancer localisé
- Pour cancer prostate hormonorésistant non métastatique: Apalutamide ou Enzalutamide
- Pour CPHSm d'emblée: Docétaxel ou Abiratérone. Penser à la radiothérapie prostatique++
- Pour CPHRm: Pas de succession d'HT de nouvelle génération. Meilleure séquence avec Docé puis Caba d'emblée. Préférer une alternance CT-NHT
- Futur: Olaparib, Immunothérapies



Merci pour votre attention

---