



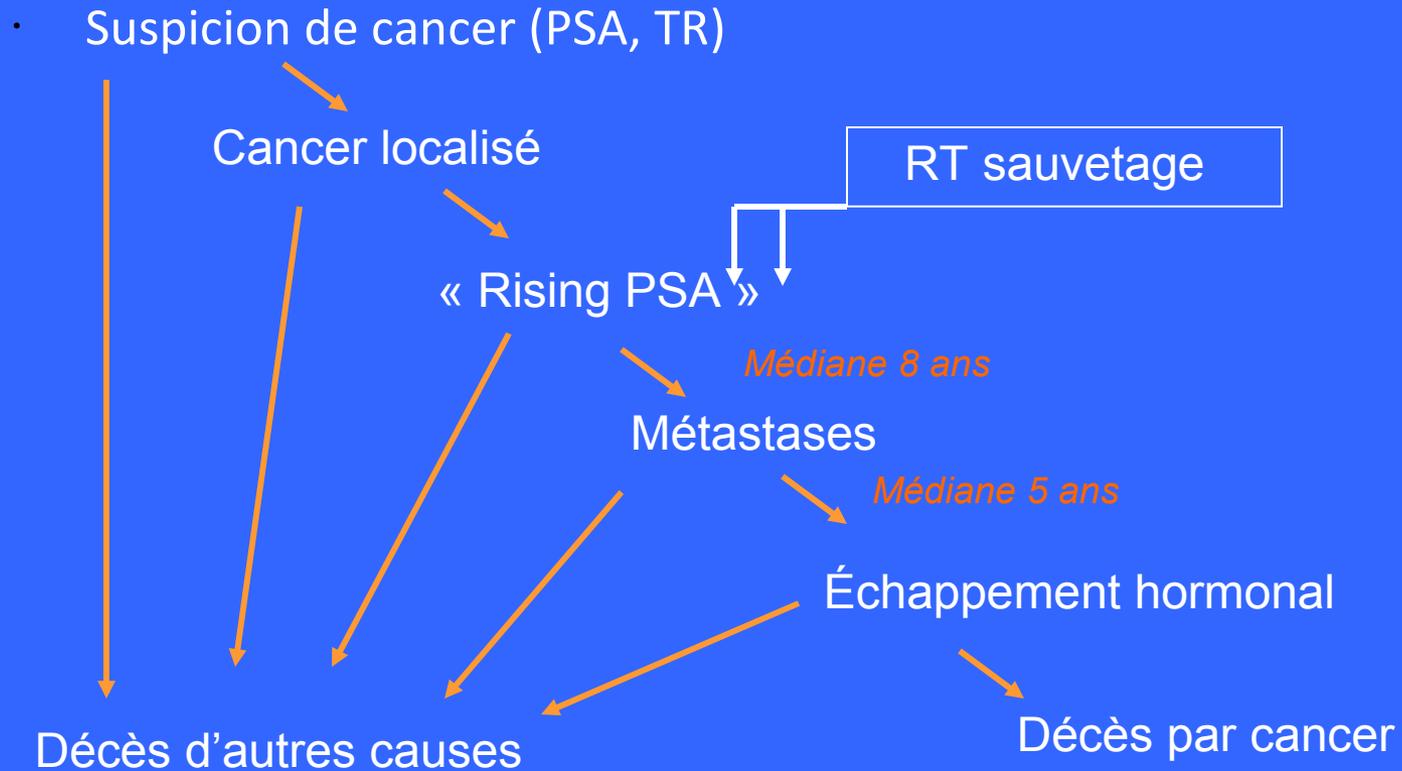
institut**Curie**

Prise en charge et nouvelles thérapeutiques dans le
cancer de
prostate résistant à la castration

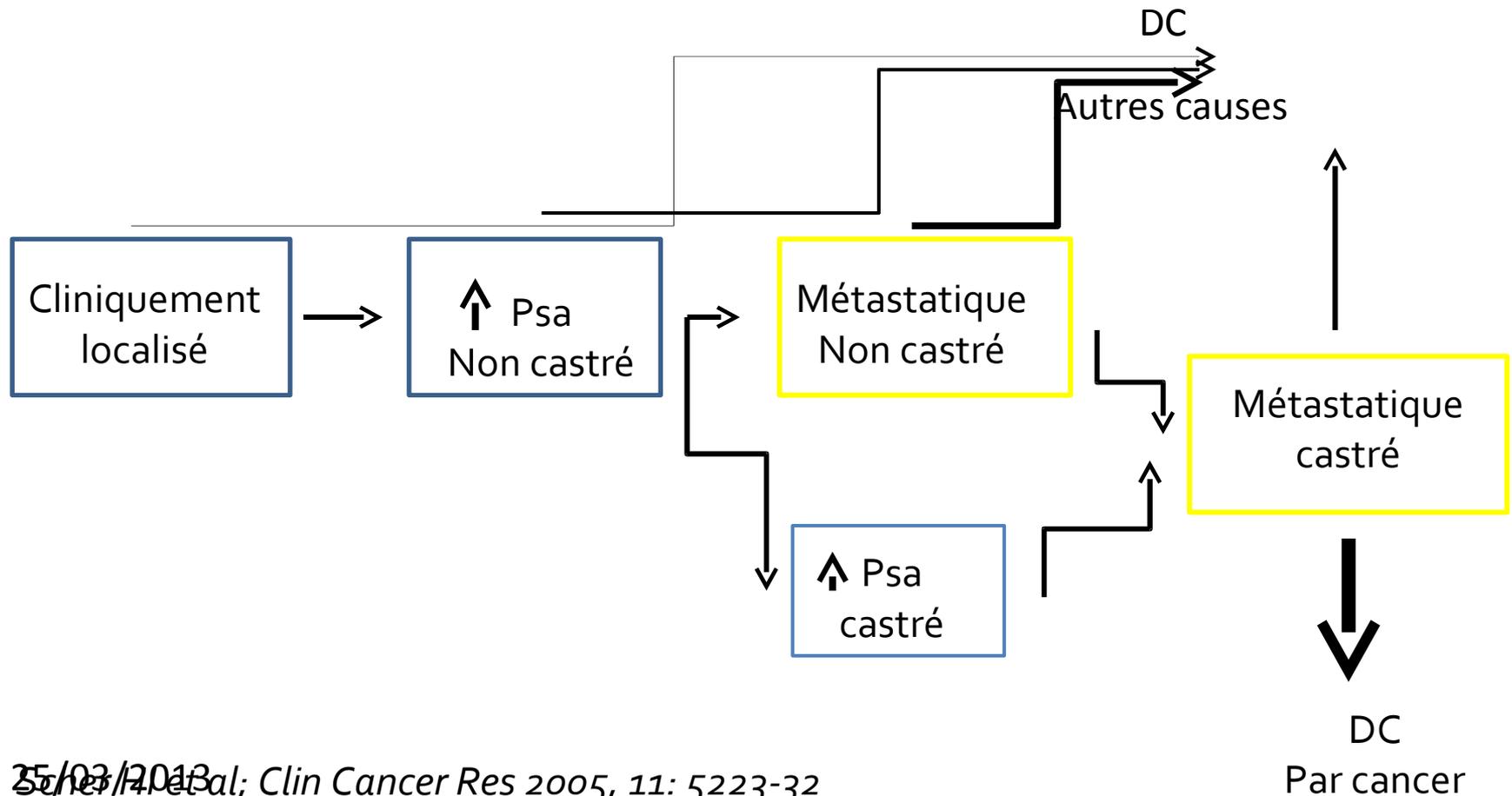
Dr Beuzeboc

Cancer de prostate

Histoire naturelle à l'ère du PSA



Histoire naturelle du cancer de la prostate



Options thérapeutiques dans le CRPC métastatique



1Saad et al. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468

2Tannock et al. *N Engl J Med* 2004;351(15): 1502-1512

3Kantoff et al. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411-422

4de Bono et al. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147-1154

5Fizazi et al. *Lancet* 2011; 377(9768): 813-822

de Bono et al. *Ann Oncol* 2010; Abstract LBA5 (oral presentation)

7Scher et al. *J Clin Oncol* 2011; 25 (suppl 7); Abstract 4 (oral presentation)

68de Bono et al. *N Engl J Med* 2011; 346(21): 1995-2005

9Scher et al. *Lancet* 2010; 375(9724): 1437-1446

10 Parker C. *ECCO/ESMO* 2011

Nouvelles approches thérapeutiques dans les cancers de prostate résistants à la castration

- **Ciblant la synthèse des androgènes ou le récepteur des androgènes**

- Abiraterone
- MDV 3100
- TAK700 (Ortenel)

- **Ciblant l'angiogénèse tumorale**

- Bevacizumab
- VEGF-Trap
- Sunitinib

- **Cible osseuse**

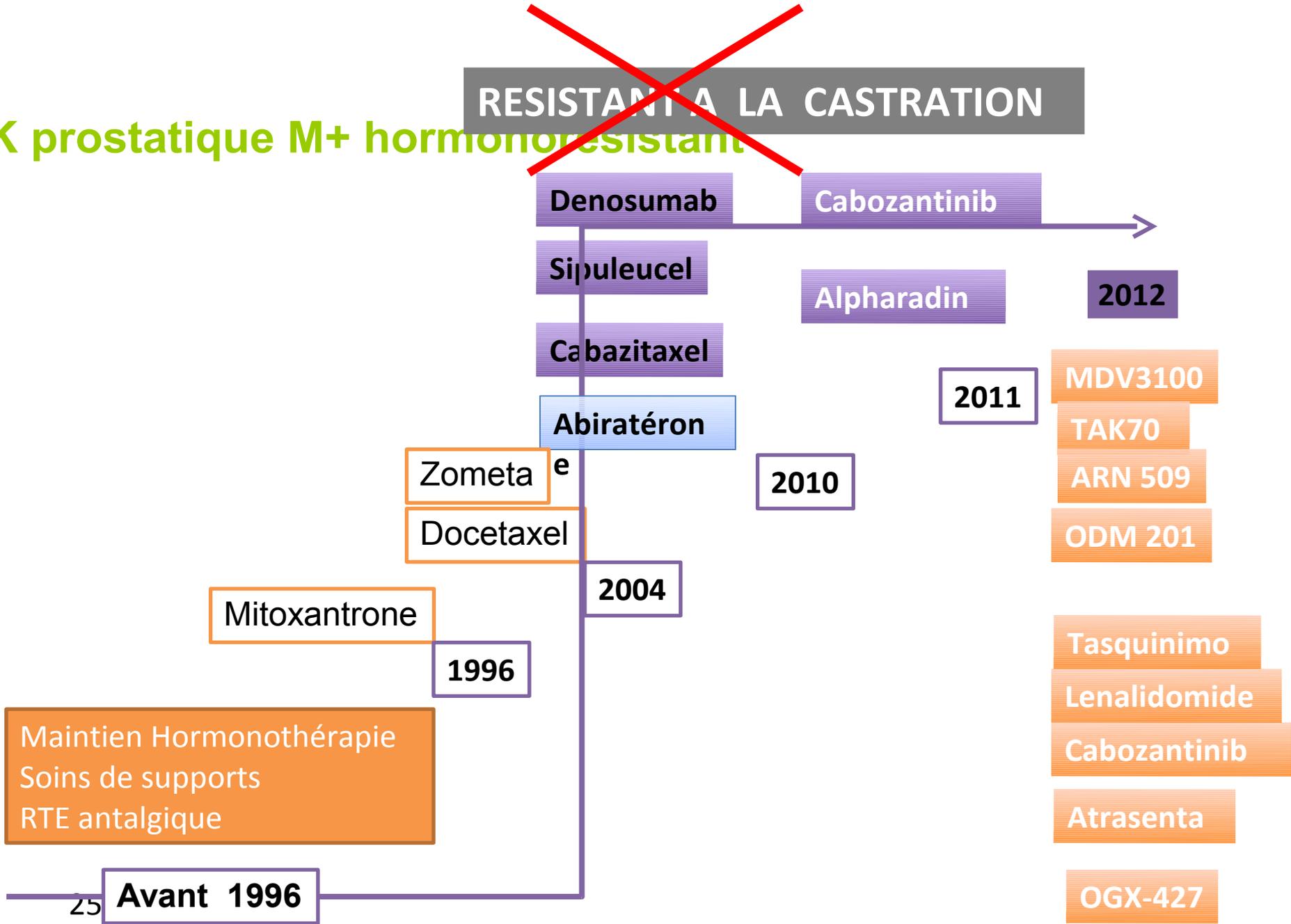
- Denosumab (Rank-L)
- Zibotentan (ZD 4054)
- Bisphosphonates
- Dasatinib
- Anticorps anti-intégrine
- Alpharadin

- **Clustérine (apoptose)**

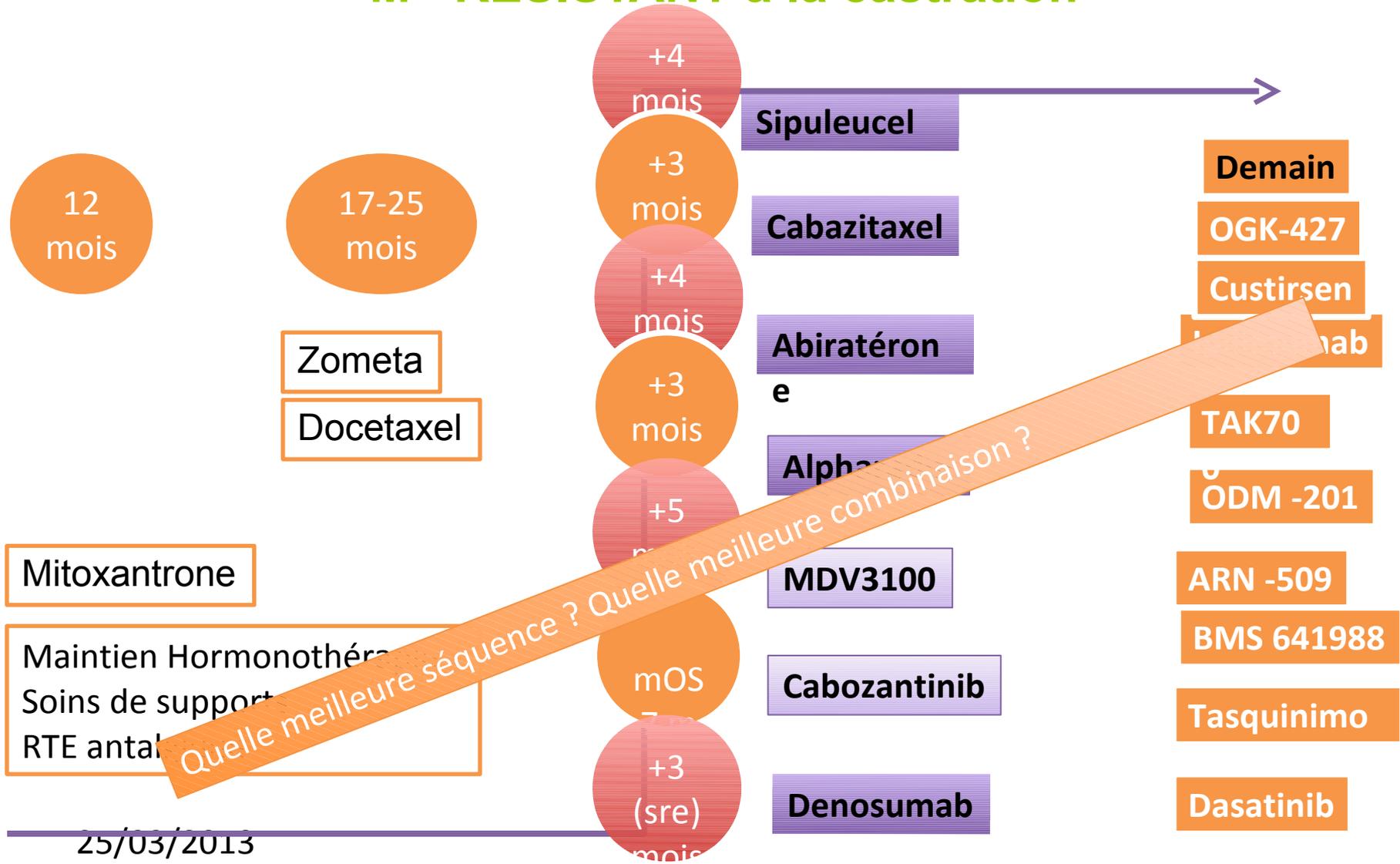
- Antisens anti-clustérine (OGX-011)

RESISTANCE A LA CASTRATION

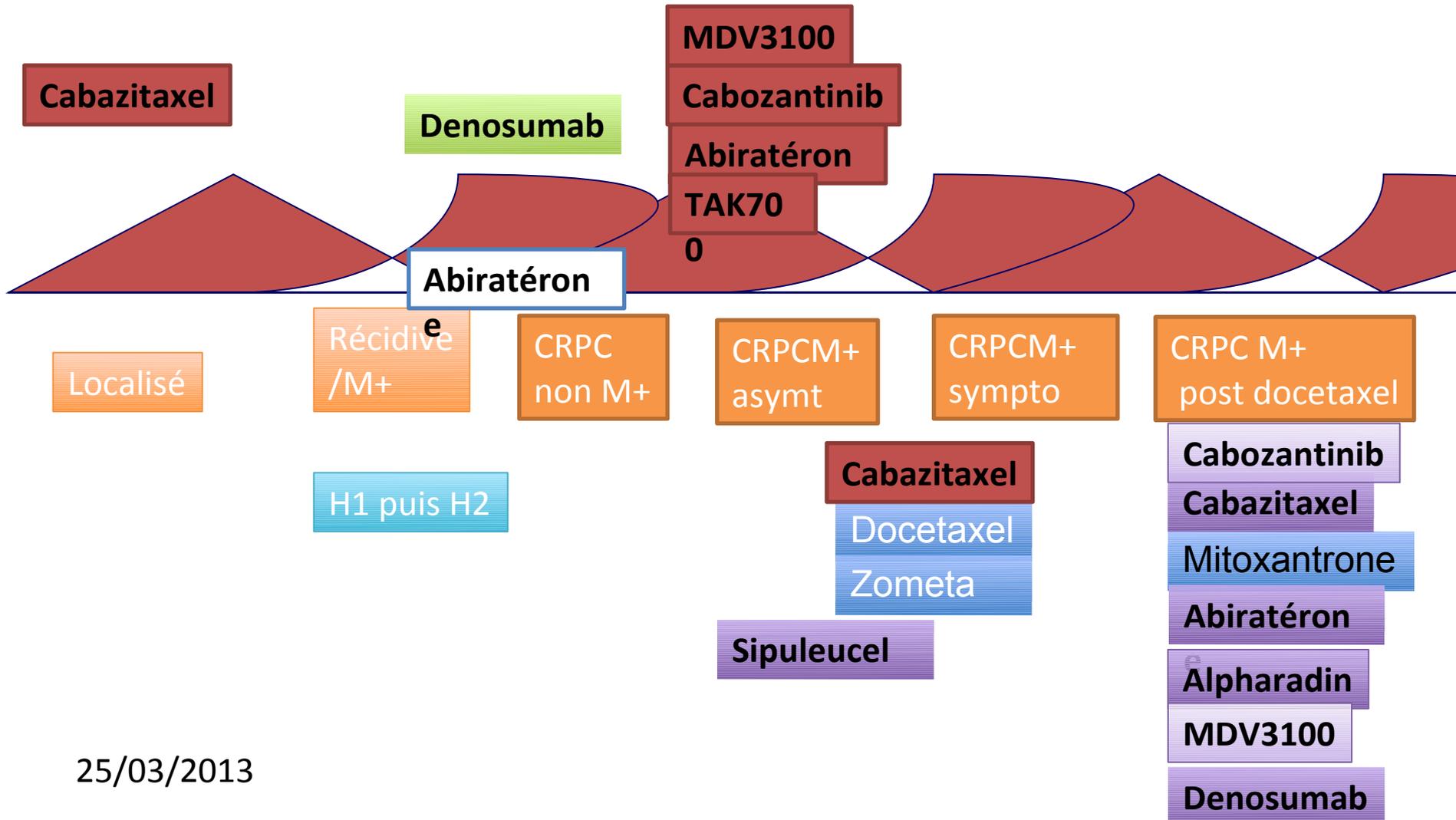
K prostatique M+ hormonoresistant



Traitement systémiques et cancer prostatique M+ RESISTANT à la castration



Traitements systémiques : quand?

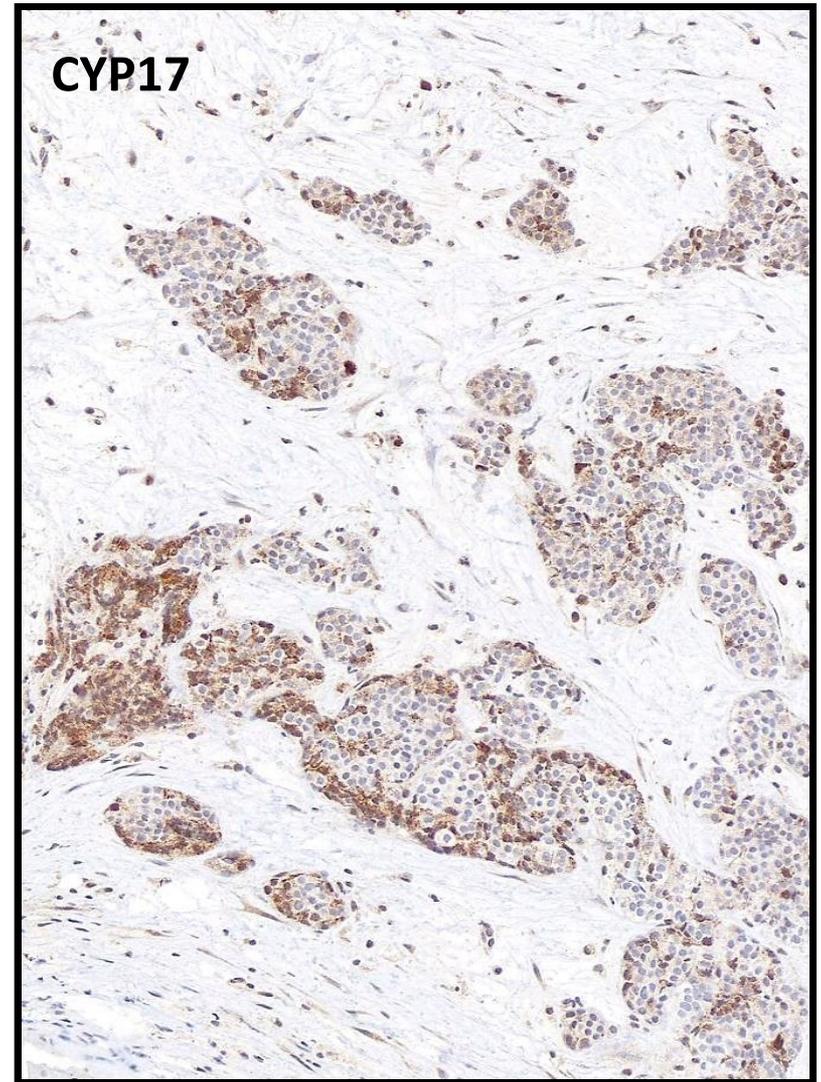
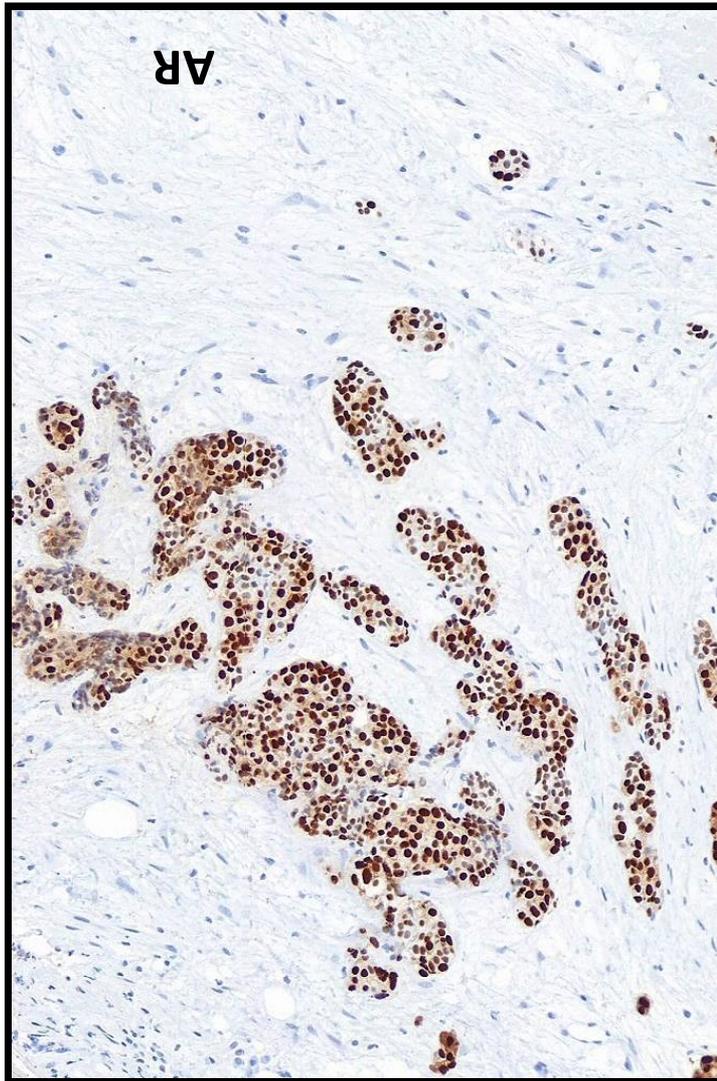


Les mécanismes
de
Résistance à la castration

Les mécanismes de Résistance à la castration

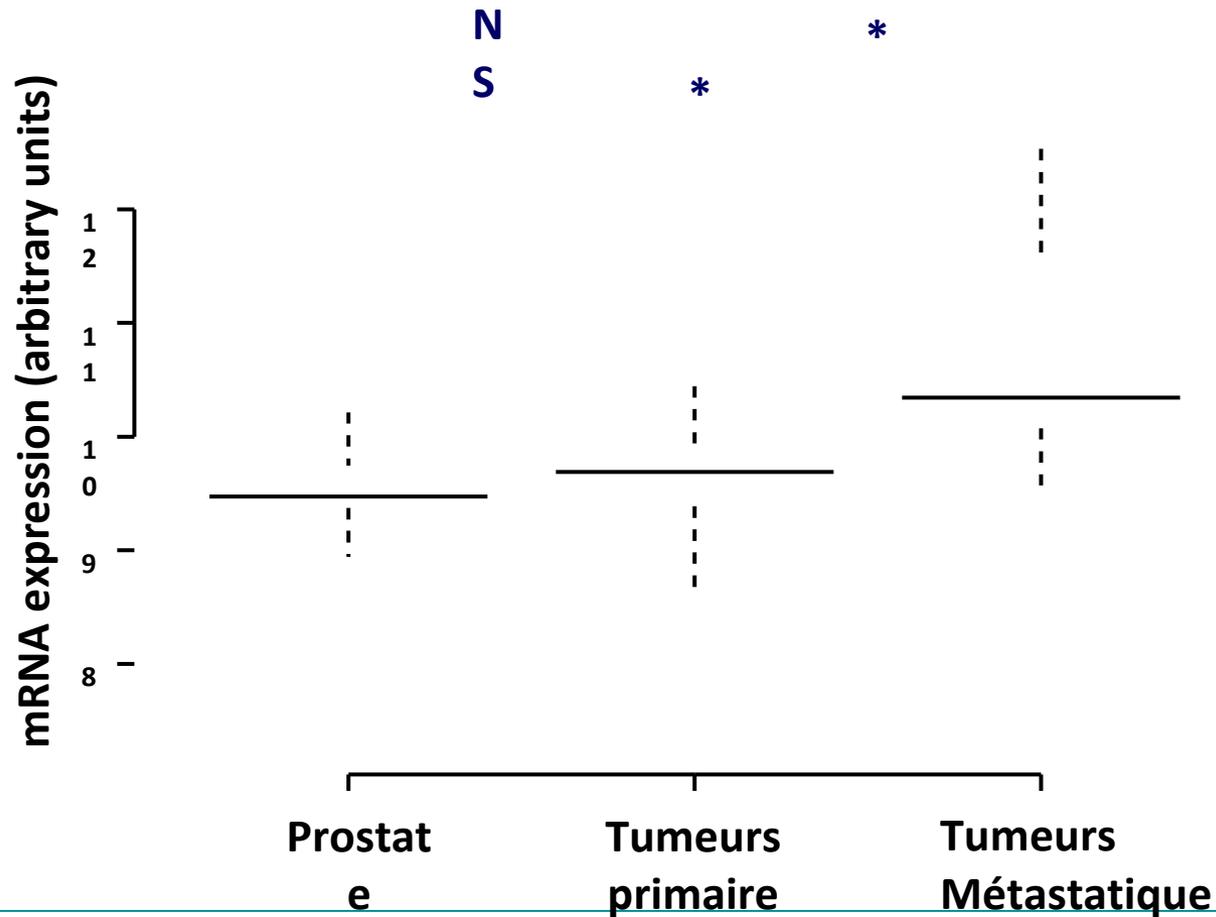
- L'augmentation locale d'androgènes
- L'activation du RA dépendant du ligand
- L'activation du RA indépendant du ligand
- Les autres mécanismes. Variants d'épissage

Persistent Androgen Signaling in CRPC With Bone Metastases



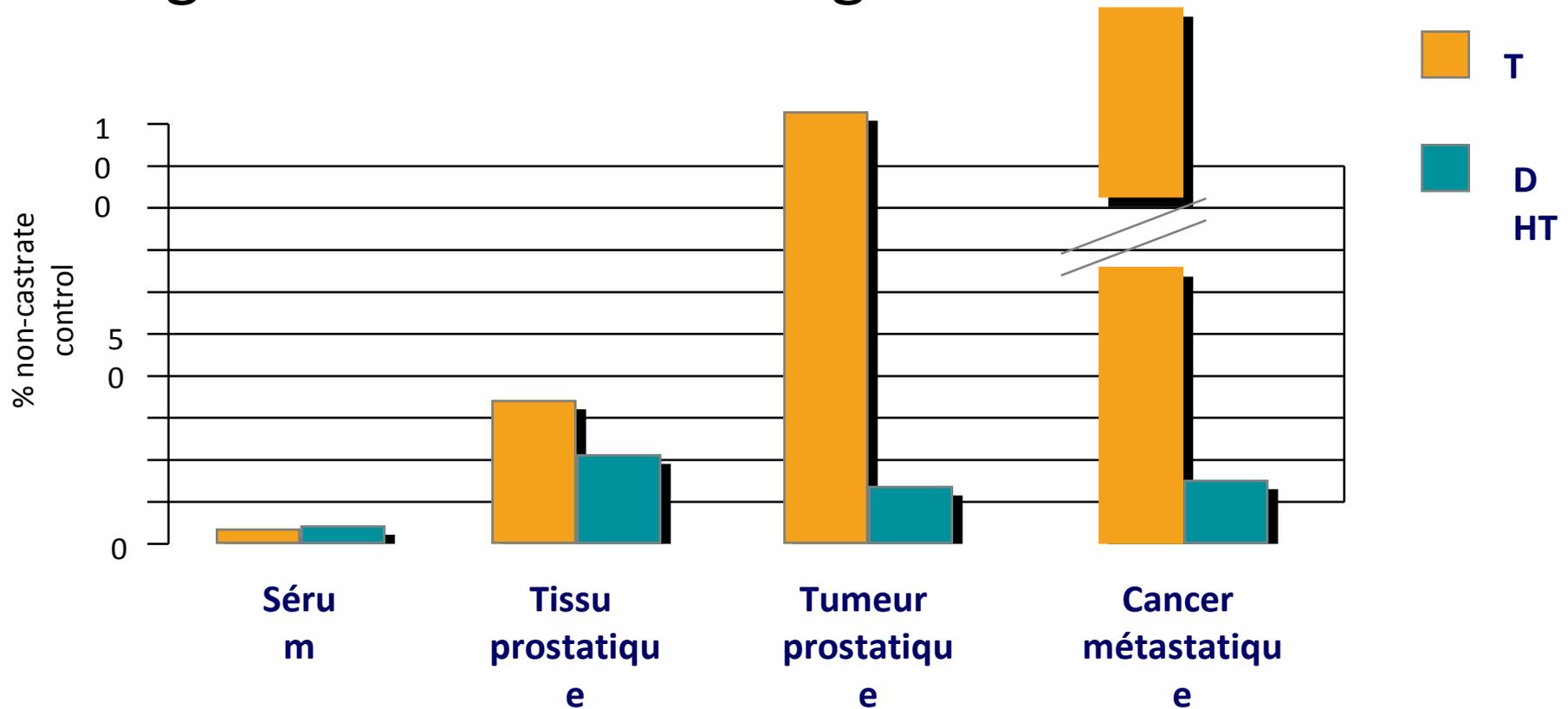
Cancer de prostate

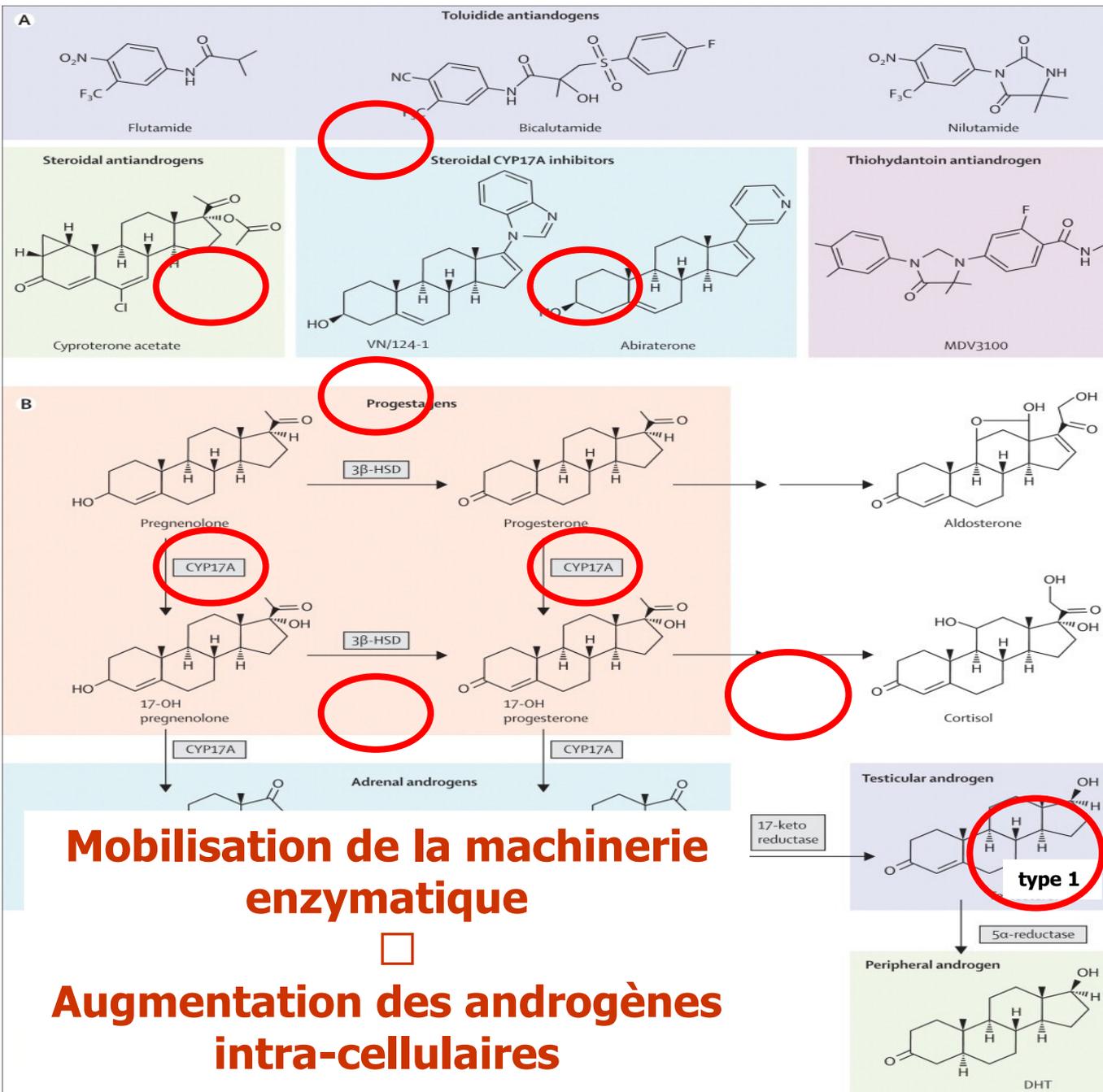
Le récepteur aux androgènes est surexprimé dans les cancers métastatiques mais pas dans les cancers primaires



Cancer de prostate résistant à la castration

- Augmentation des androgènes intracellulaires

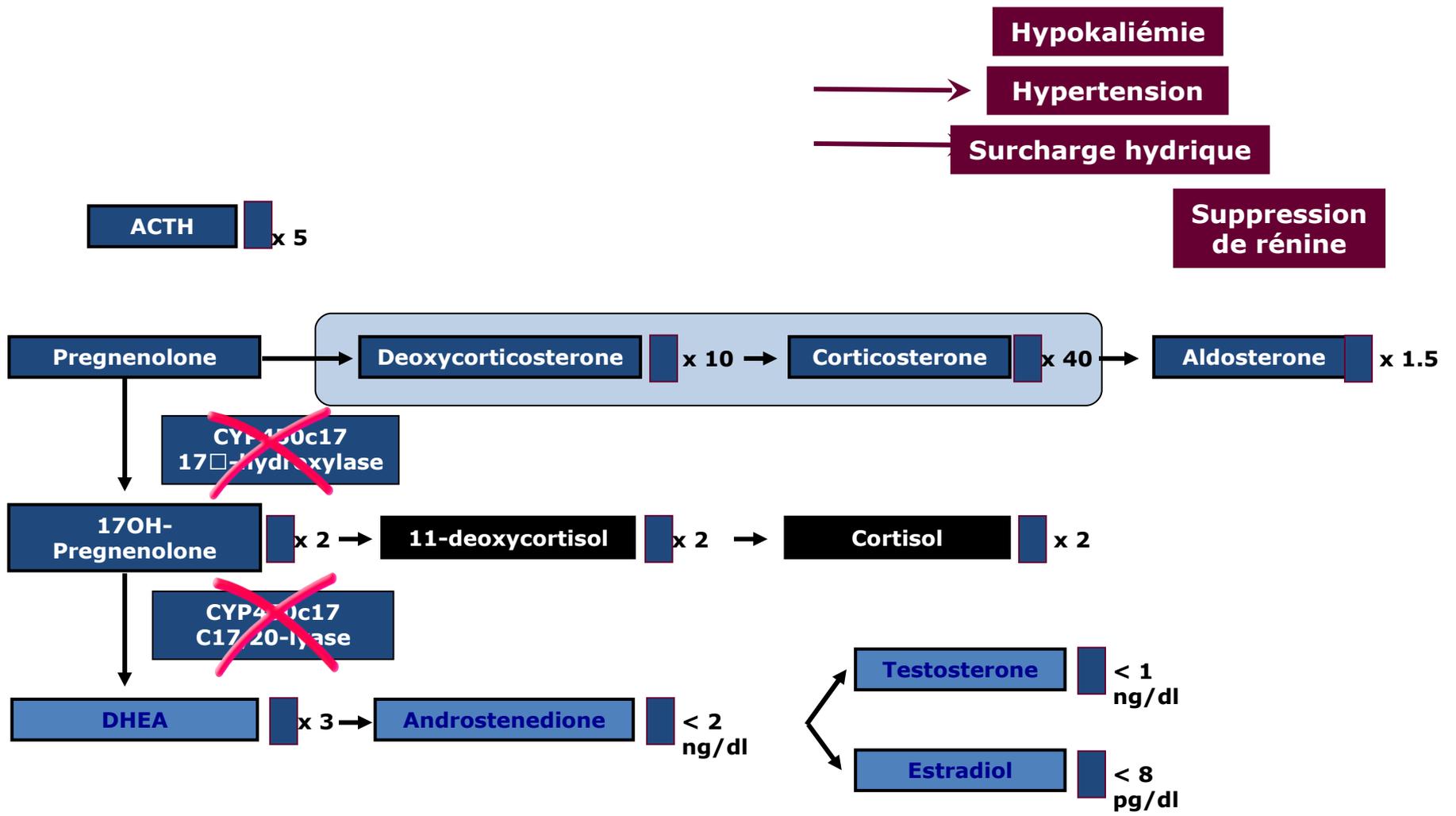




Stanbrough, Cancer Res, 2006:2815
Montgomery, Cancer Res, 2008:4447



L'abiraterone inhibe la synthèse des androgènes





COU-AA 301. Etude de phase III comparant Acétate d'abiraterone à placebo

1158 patients avec un cancer de prostate métastatique hormono-résistant en échec d'une ou de deux lignes de chimiothérapie (dont au moins une avec Docétaxel)

R 2:1

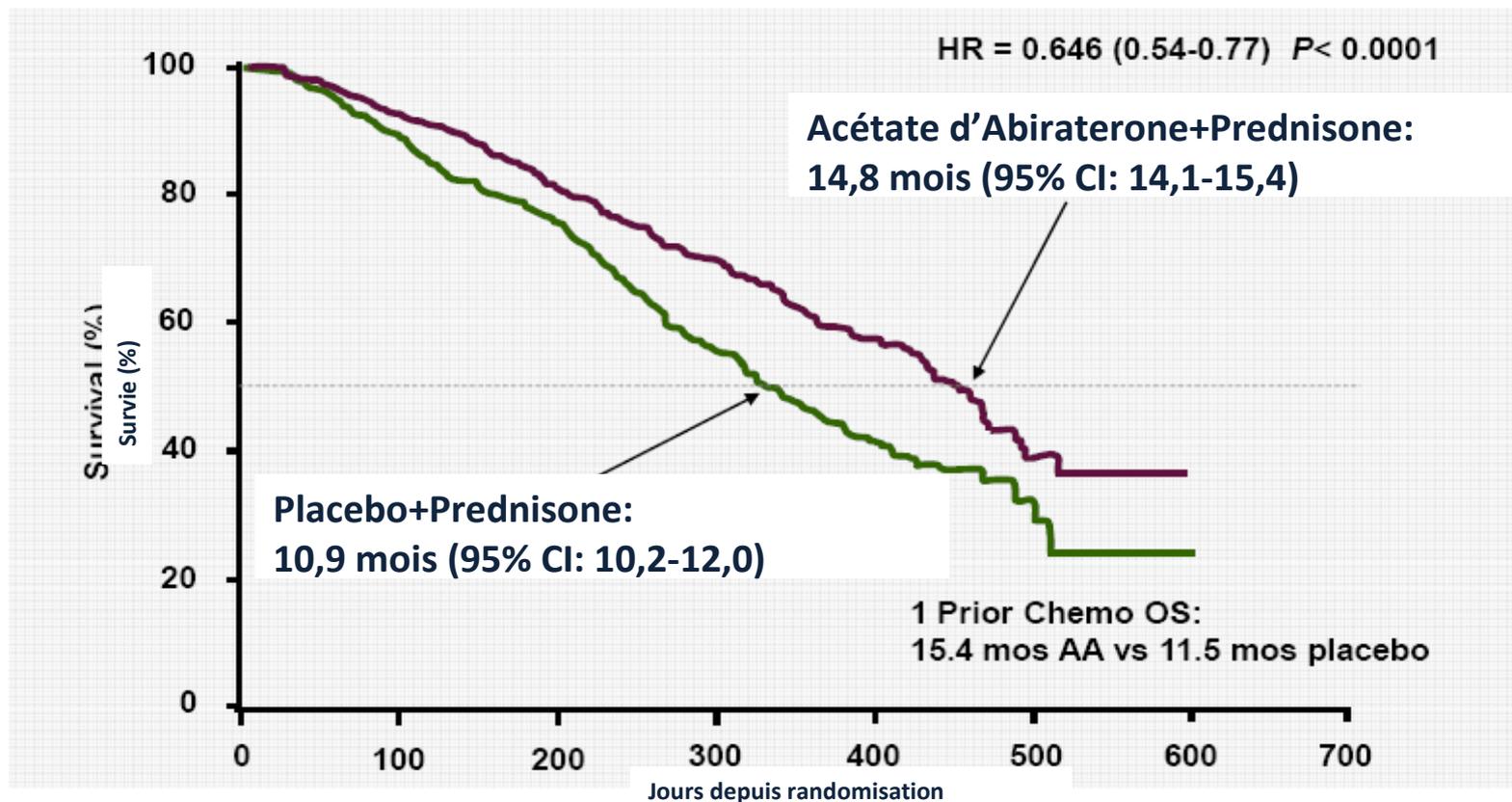
Groupe A
Abiratérone acetate 1000 mg/j
Prednisone 5 mg x 2/j

Groupe B
Placebo 4 cps/j
Prednisone 5 mg x 2/j

Stratification:

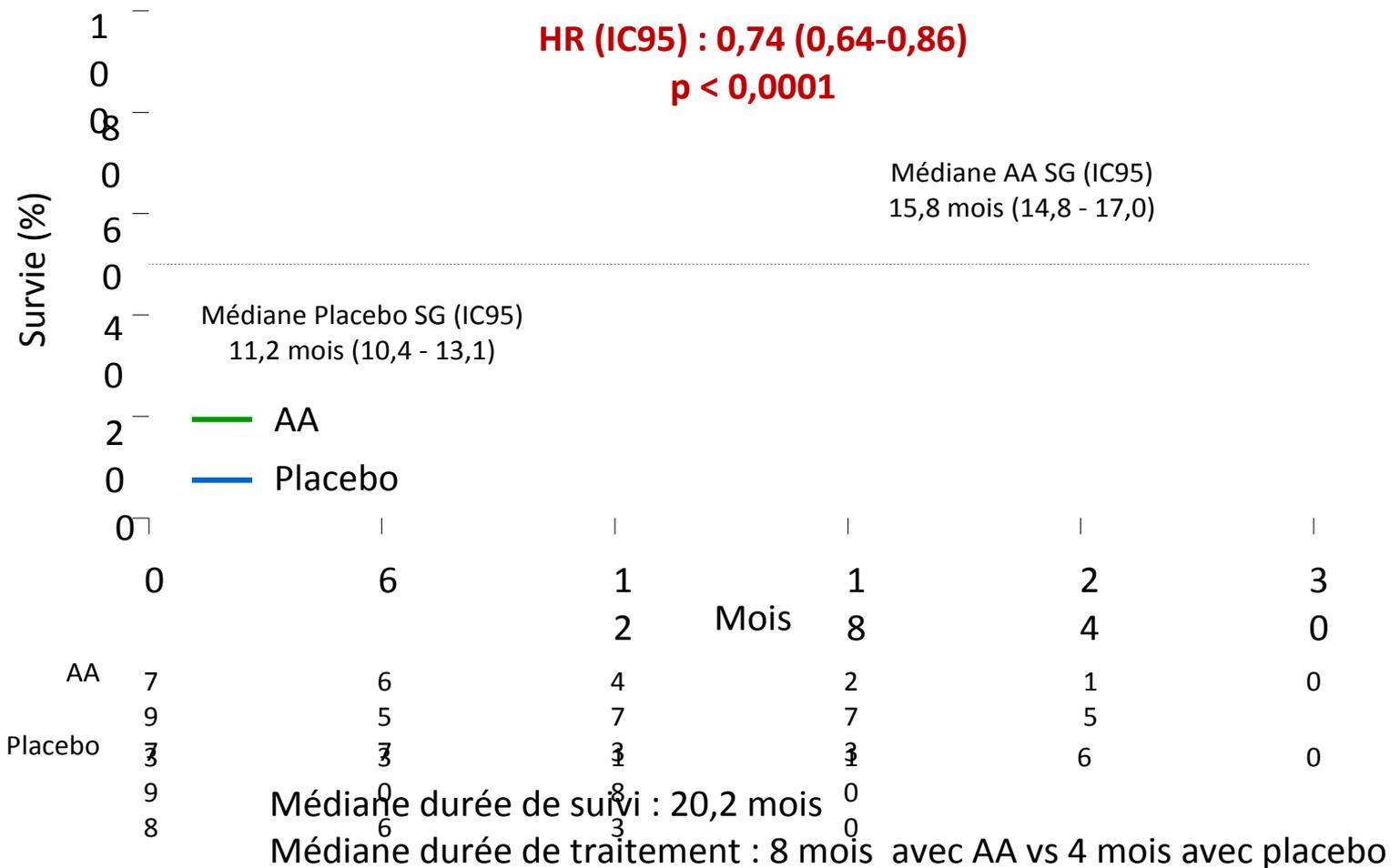
- Statut ECOG (0-1 vs. 2)
- Douleurs dans les 24 heures (formulaire BPI; 0-3 [absent] vs. 4-10 [present])
- Chimiothérapie(s) antérieure(s) (1 vs. 2)
- Critères de progression (PSA seul vs. radiographique avec ou sans progression du PSA)

Etude COU-AA-301. Résultats (II) : Survie globale

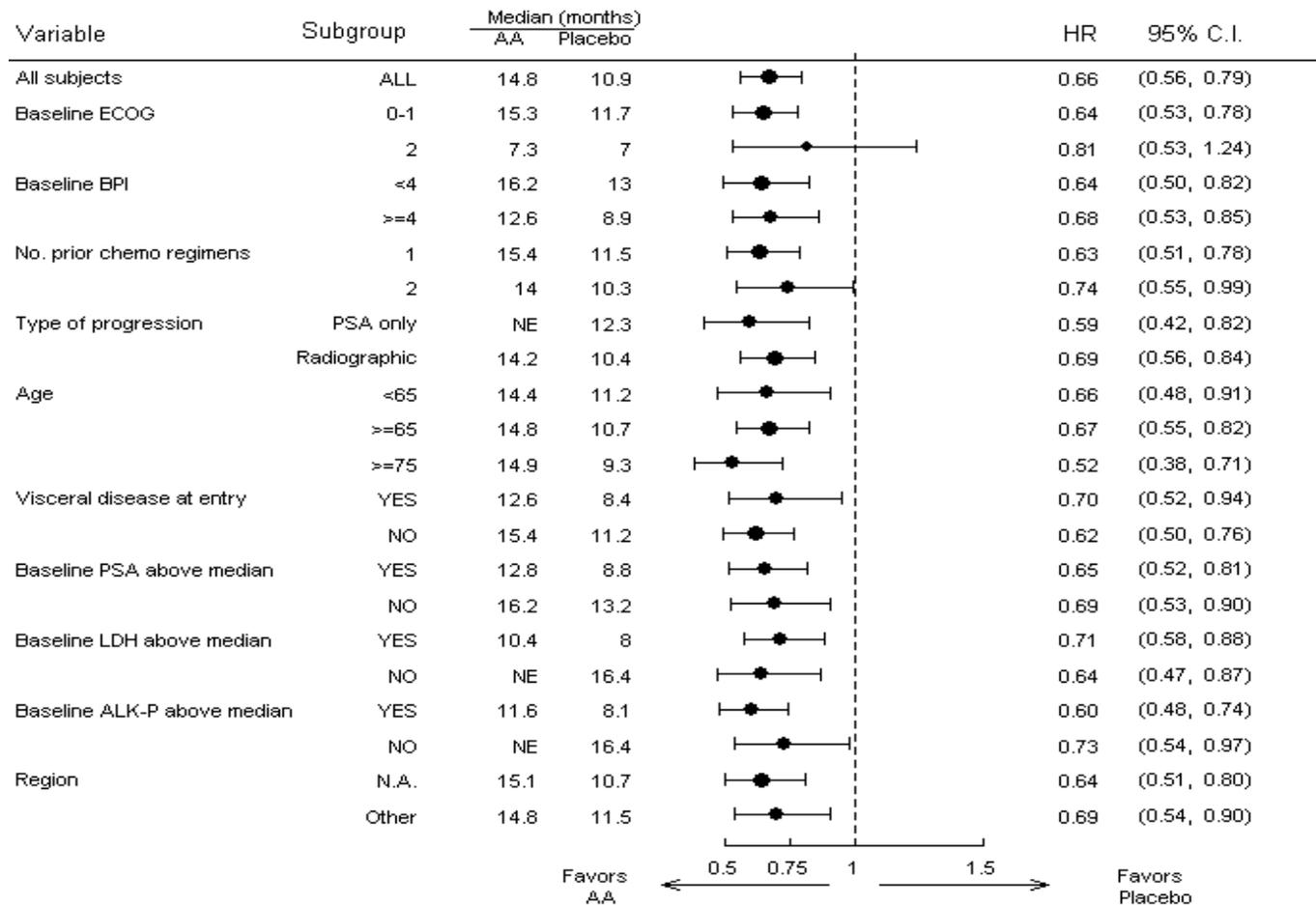


Abiraterone	797	736	657	520	282	68	2
Placebo	398	355	306	210	105	30	3

Actualisation ECCO/ESMO 2011 (775 évènements) : augmentation de la SG de 3,9 à 4.6 mois



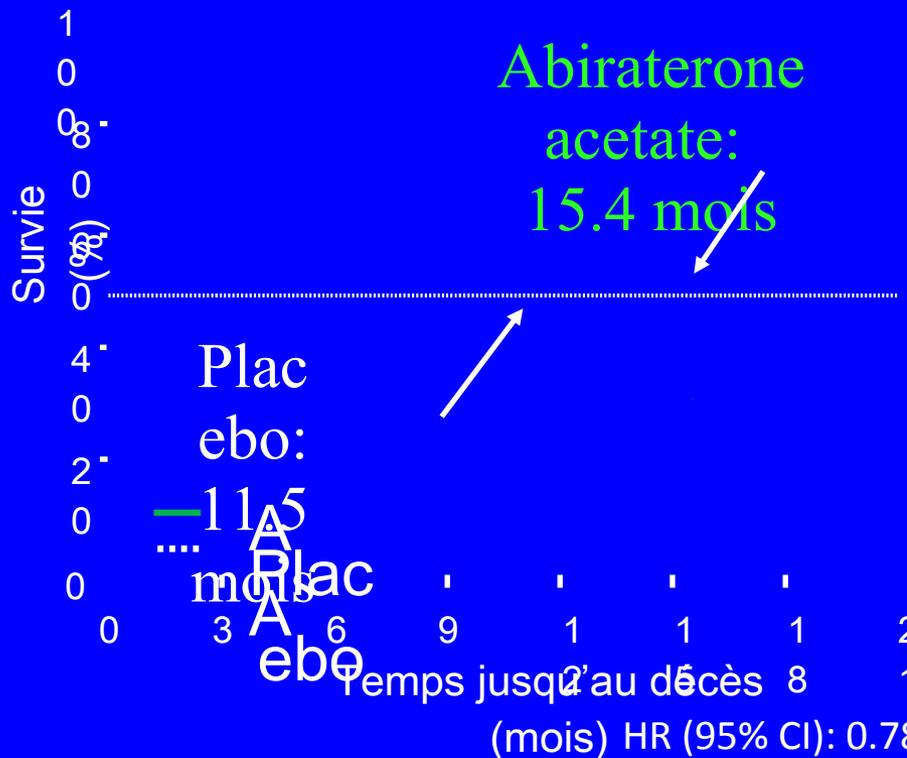
Résultat (III) : Bénéfice en survie par sous-groupe



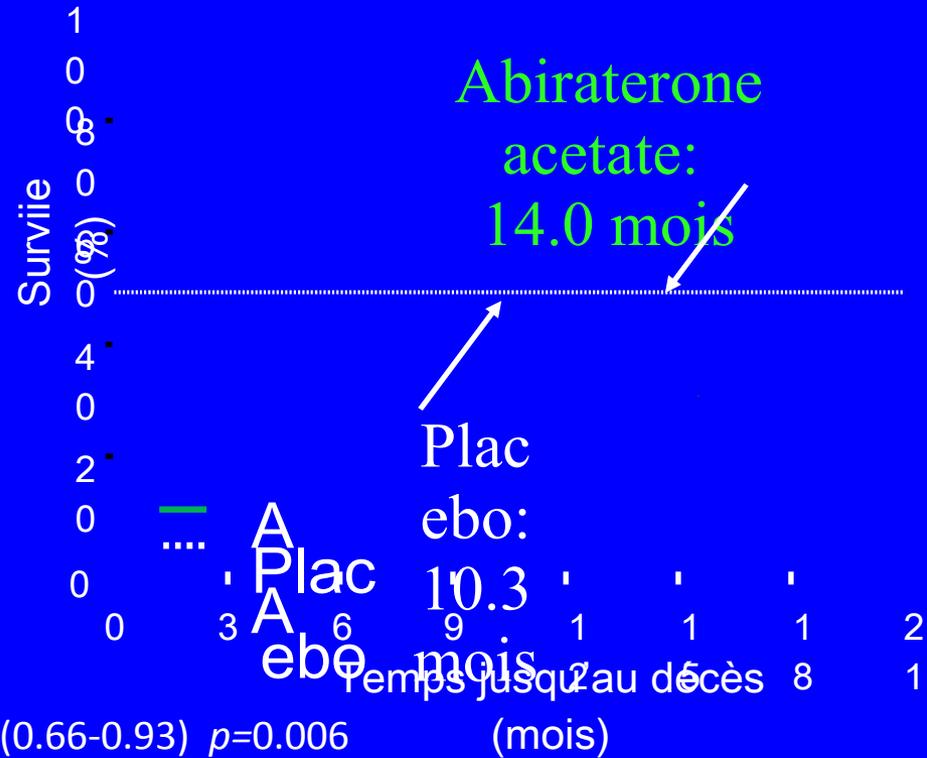
Survie en fonction des facteurs de stratification à l'état basal

Chimiothérapie antérieure

1 ligne préalable de chimiothérapie
 HR (95% CI): 0.63 (0.51-0.78)



2 lignes préalables de chimiothérapie
 HR (95% CI): 0.74 (0.55-0.99)

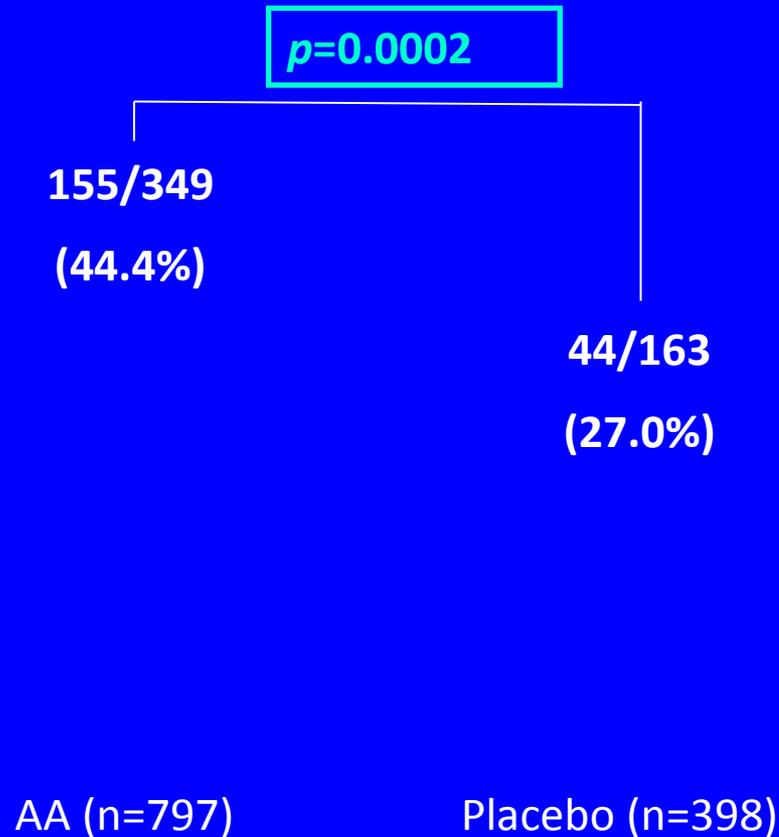


Etude COU-AA-301. Bénéfice en survie globale en fonction de l'âge

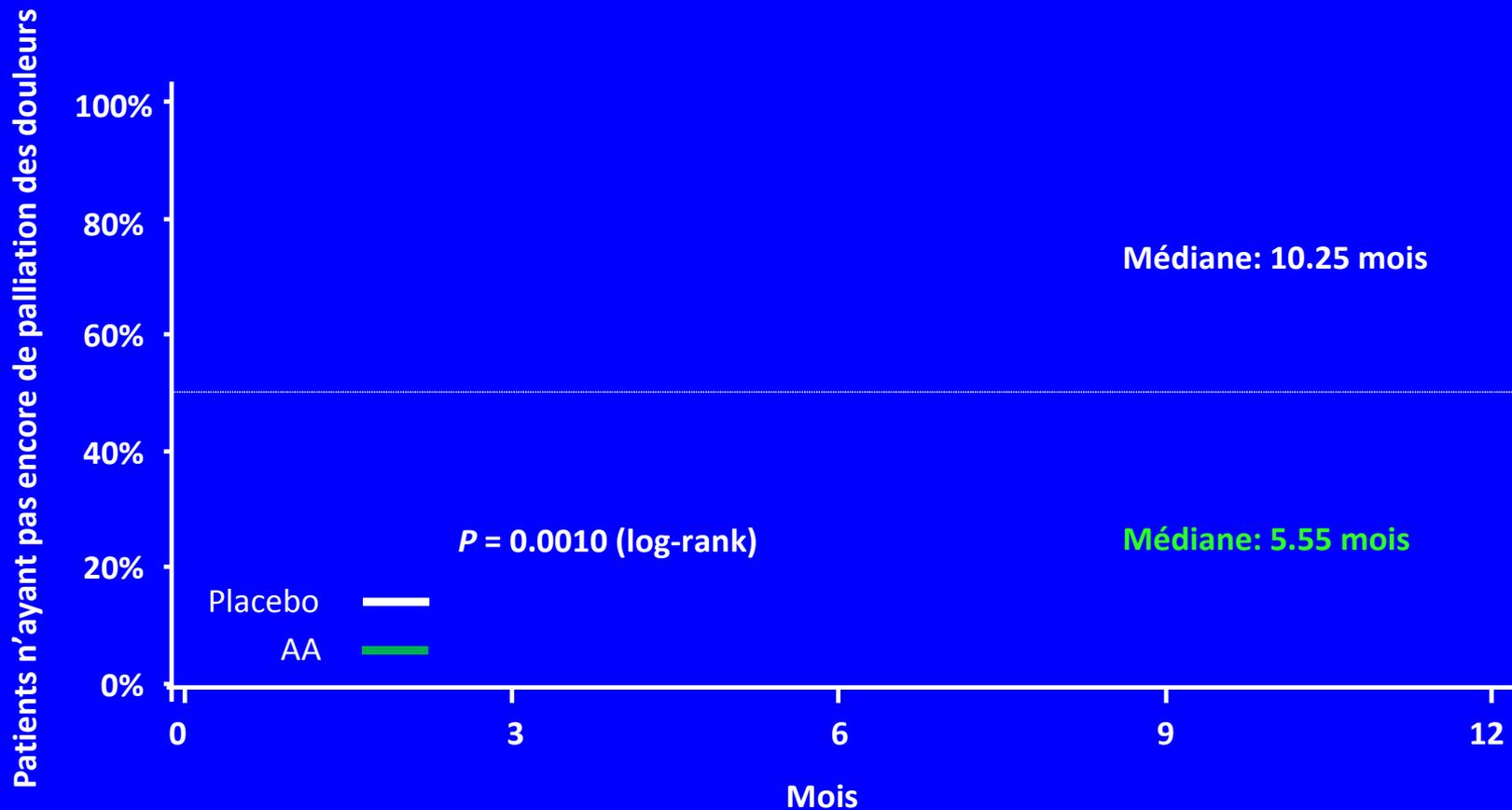
Résultats : objectifs secondaires

	Abiraterone + Prednisone (n=797)	Placebo + Prednisone (n=398)	HR 95% CI	p
TTPP (mois)	10,2	6,6	0,58 (0,46-0,73)	<0,0001
rrPFS (mois)	5,6	3,6	0,67 (0,59-0,78)	<0,0001
Taux de réponse PSA:				
total	38,0%	10,1%		<0,0001
confirmé	29,1%	5,5%		<0,0001

Amélioration symptomatique: Palliation de l'intensité de la douleur



Amélioration symptomatique: palliation de l'intensité de la douleur au cours du temps



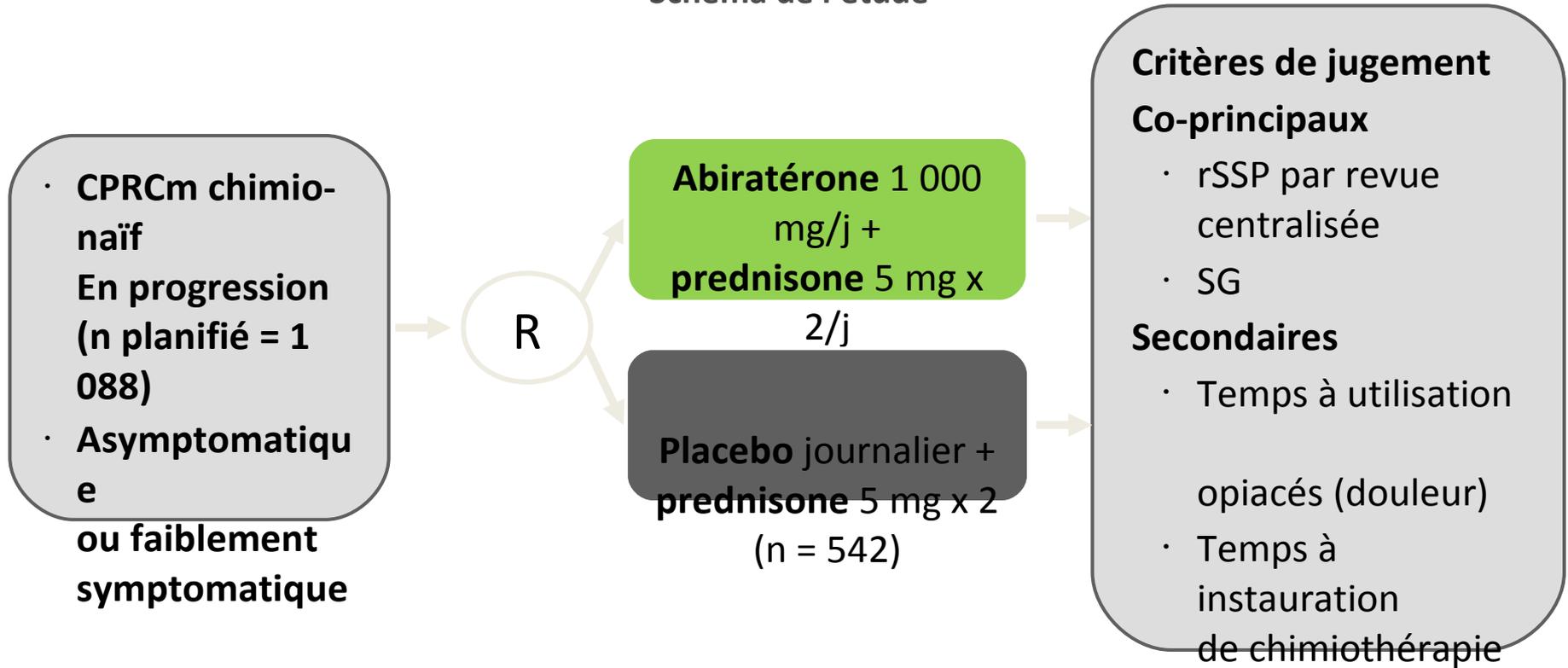
Basée sur *BPI worst-pain item*

Effets indésirables particuliers

	Abiraterone + Prednisone (n=797)		Placebo + Prednisone (n=398)	
	Tous Grades	Grades 3/4	Tous Grades	Grades 3/4
Œdèmes	30,5%	2,3%	22,3%	1,0%
Hypokaliémie	17,1%	3,8%	8,4%	0,8%
Troubles hépatiques	10,4%	3,5%	8,1%	3,0%
Hypertension	9,7%	1,3%	7,9%	0,3%
Troubles cardiaques	13,3%	4,1%	10,4	2,3%

Étude COU-AA-302 (1)

Schéma de l'étude



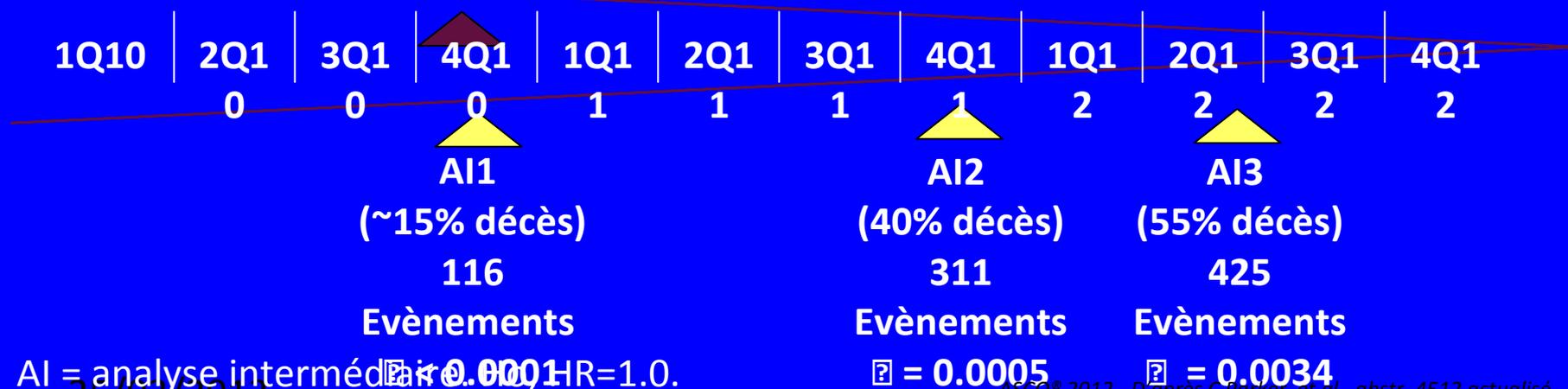
- Étude de phase III multicentrique, randomisée, double-aveugle versus placebo conduite dans 151 sites de 12 pays ; États-Unis, Europe, Australie, Canada
- Stratification par *performance status* ECOG 0 versus 1

25/03/2013

COU-AA-302 Plan Statistique

Hypothèses	rSSP	SG
α	0.01	0.04
Puissance	91%	85%
HR	0.67	0.80
Evènements attendus	378	773

Analyse planifiée de la SG



AI = analyse intermédiaire HR=1.0.

25/03/2013

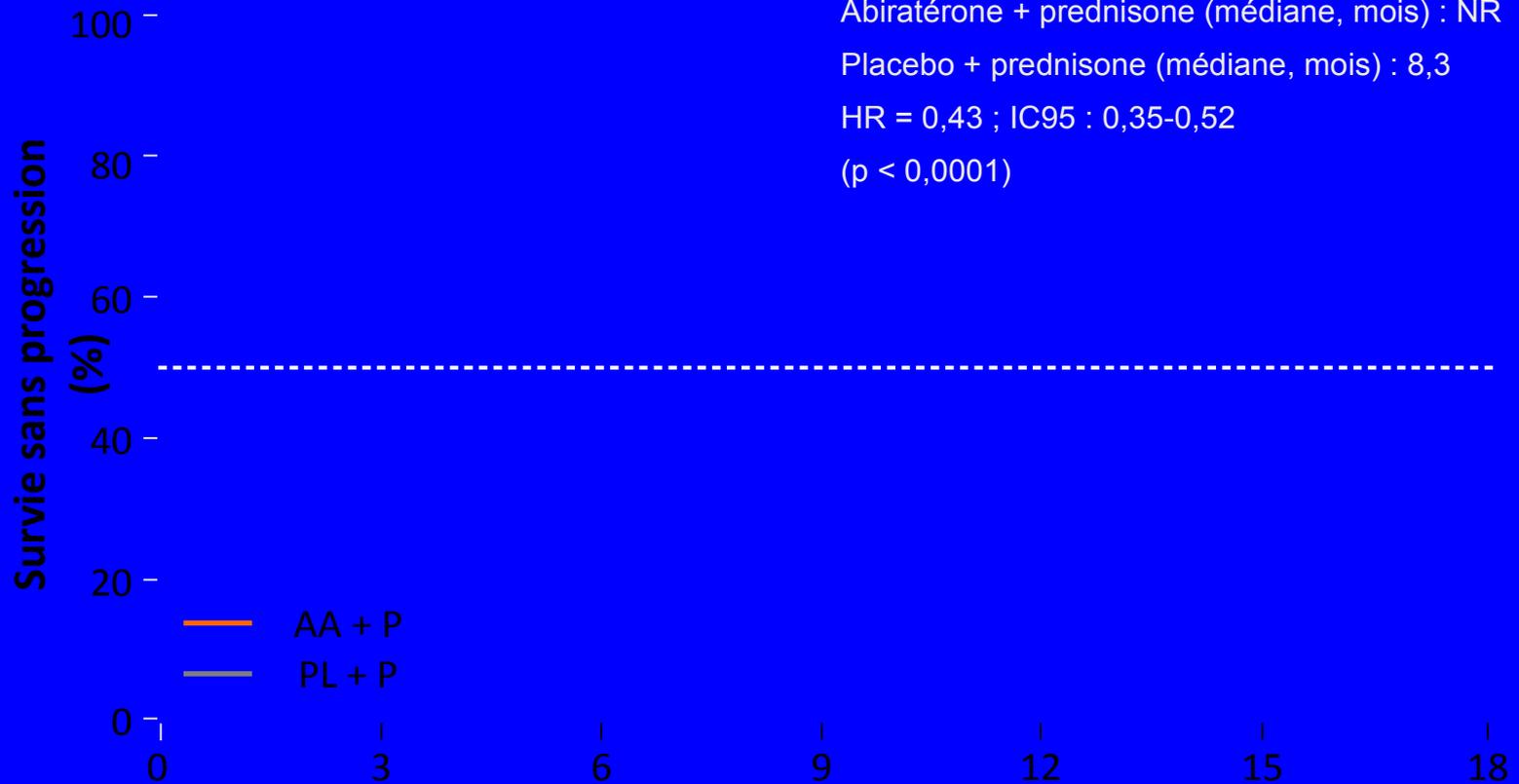
Amélioration statistiquement significative de la rSSP, critère de jugement principal

Abiratérone + prednisone (médiane, mois) : NR

Placebo + prednisone (médiane, mois) : 8,3

HR = 0,43 ; IC95 : 0,35-0,52

($p < 0,0001$)



Patients à risque

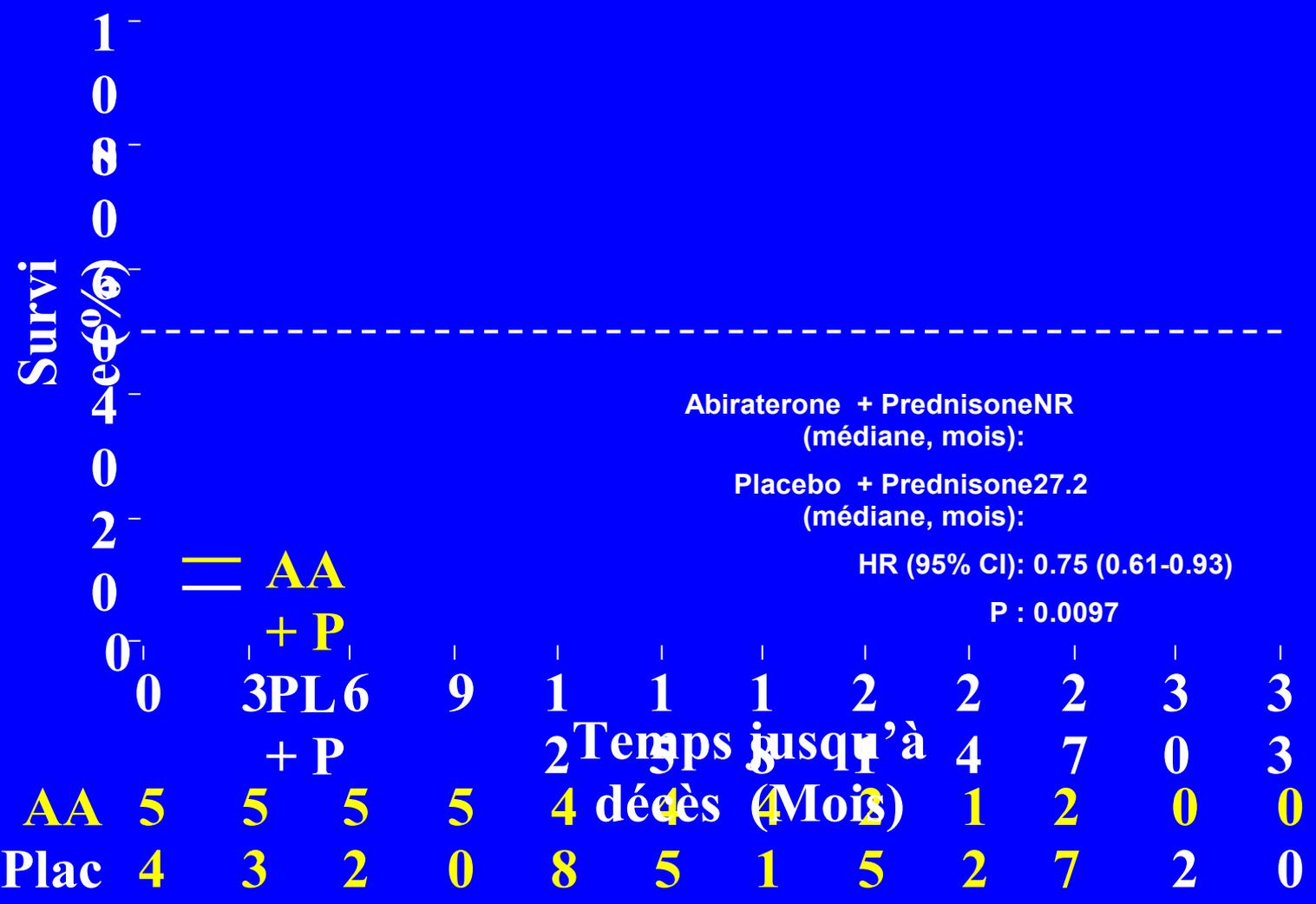
	0	3	6	9	12	15	18
AA + P	546	489	340	164	46	12	0
Placebo	542	400	204	90	30	3	0

Données closes le 20 décembre

25/03/2013

2010

Tendance forte en survie globale
Co-critère de jugement principal



Données mises le 20/12/2011

ASCO® 2012 D'après C Parker et al., abstr. 4512 actualisé

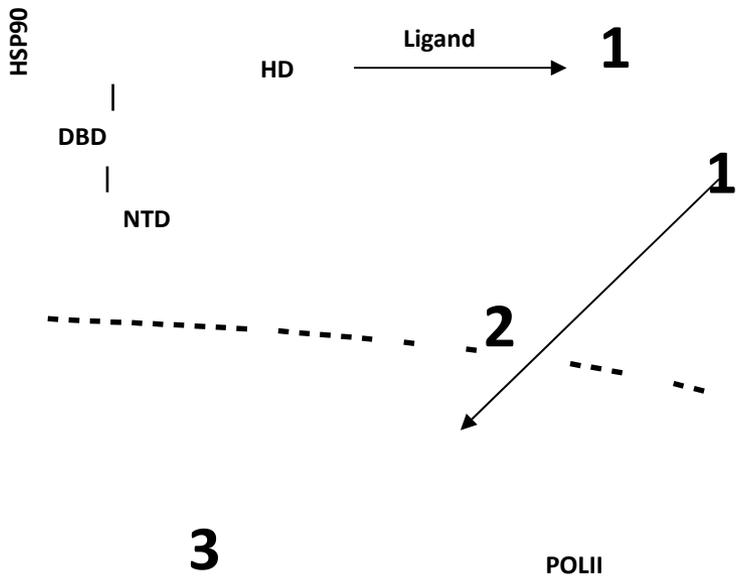
Amélioration statistiquement significative de tous les critères de jugement secondaires

	Abiratérone + prednisone	Placebo + prednisone		
	Médiane (mois)	Médiane (mois)	HR (IC95)	p
Temps à opiacés (douleur cancéreuse)	NR	23,7	0,69 (0,57-0,83)	0,0001
Temps à instauration chimiothérapie	25,2	16,8	0,58 (0,49-0,69)	< 0,0001
Temps à détérioration PS (ECOG)	12,3	10,9	0,82 (0,71-0,94)	0,0053
Temps à progression du PSA	11,1	5,6	0,49 (0,42-0,57)	< 0,0001

- Sans nouveaux signaux de tolérance

MDV3100

les effets sur le récepteur aux androgènes (RA) sont distincts de ceux du bicalutamide



1. Affinité de fixation au RA

• DHT	~5nM
• Bicalutamide	~160 nM
• MDV3100	~35 nM

1. Translocation nucléaire du RA

• DHT	++++
• Bicalutamide	++++
• MDV3100	++

1. Fixation à l'ADN

• DHT	++++
• Bicalutamide	++
• MDV3100	-

1. Recrutement des co-activateurs

• DHT	++++
• Bicalutamide	++
• MDV3100	-

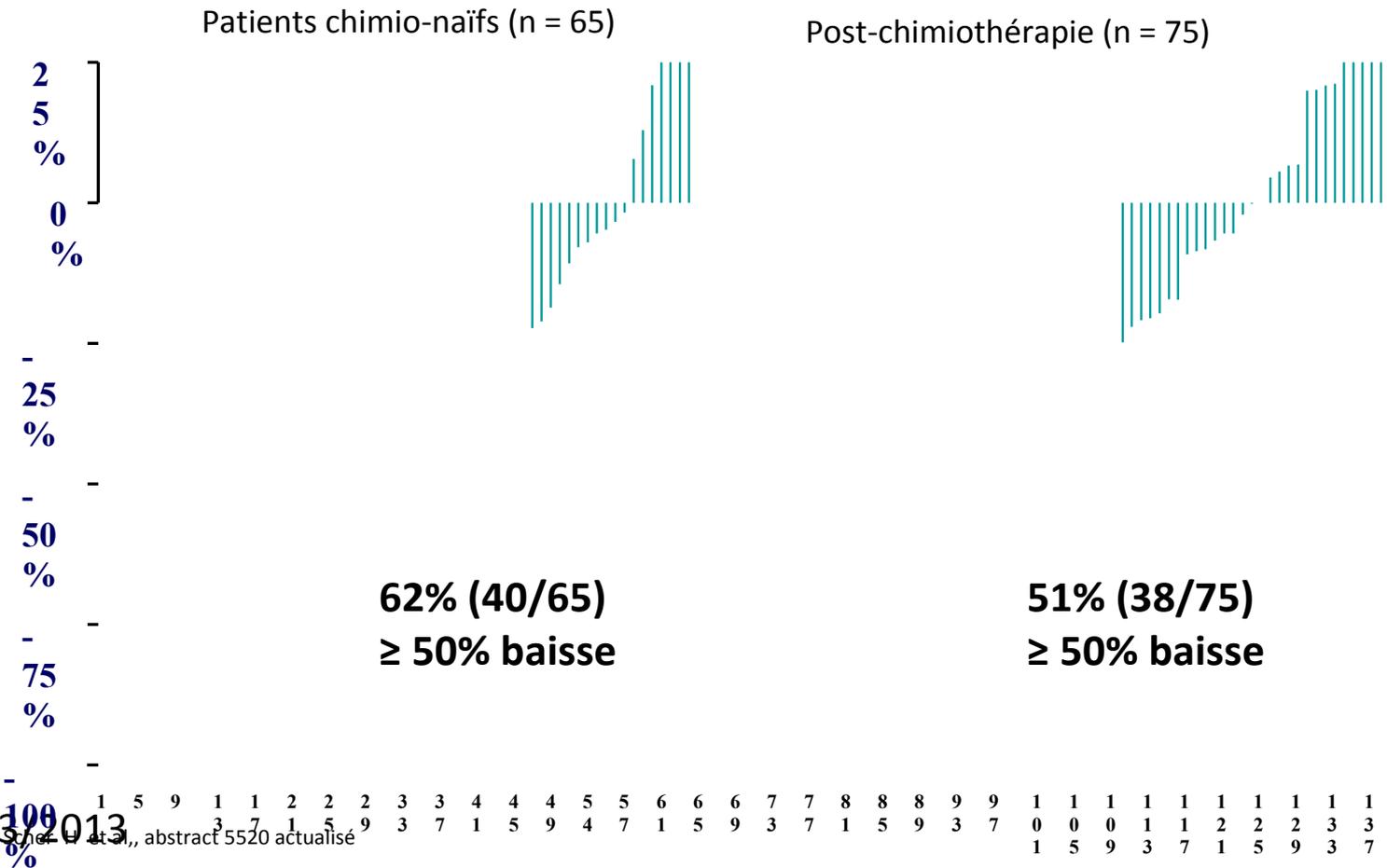


25/03/2013

MDV3100

Etude de phase II dans les cancers de prostate métastatiques hormono-résistants

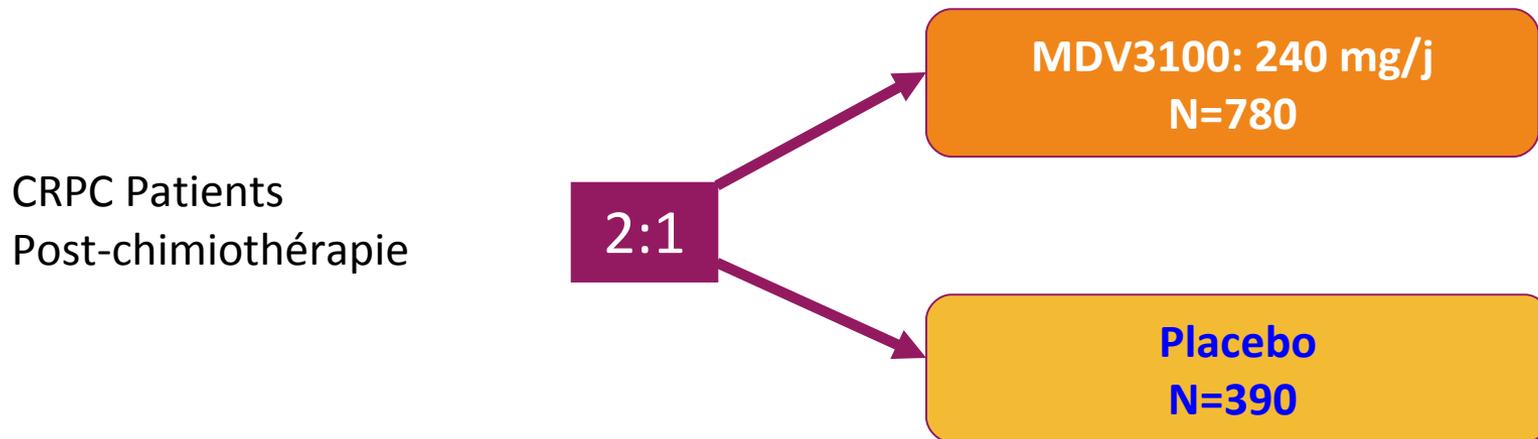
« Waterfall Plot » de la baisse maximale du PSA/ baseline



25/01/2013

MDV3100

Etude AFFIRM de phase III d'enregistrement
dans le cancer de prostate résistant à la castration
après chimiothérapie



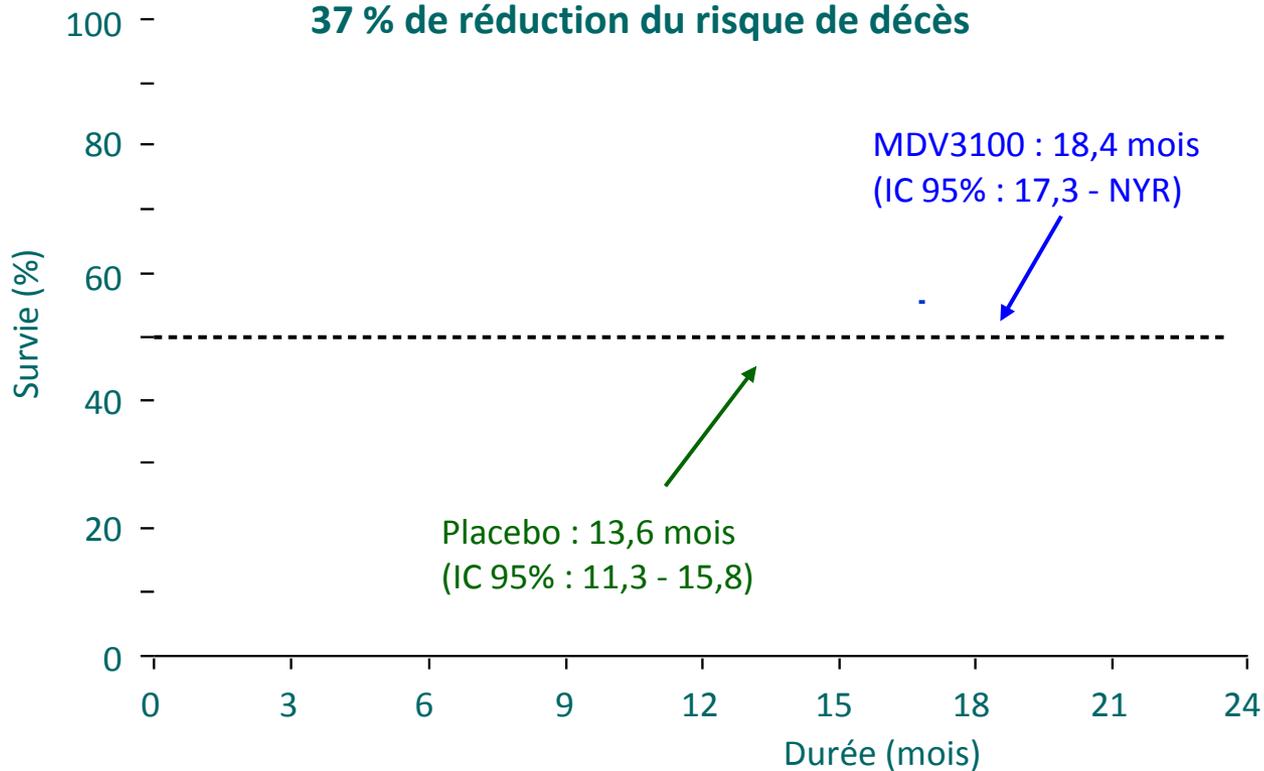
- Critères de jugement

- principal : survie globale (25% d'amélioration de 12 à 15 mois)
- Biomarqueurs: cellules circulantes, profiling avec le pronostic

MDV3100 améliore la survie globale

(critère principal): **+ 4,8 mois**

HR = 0,631 (0,529 - 0,752) ; p < 0,0001
37 % de réduction du risque de décès

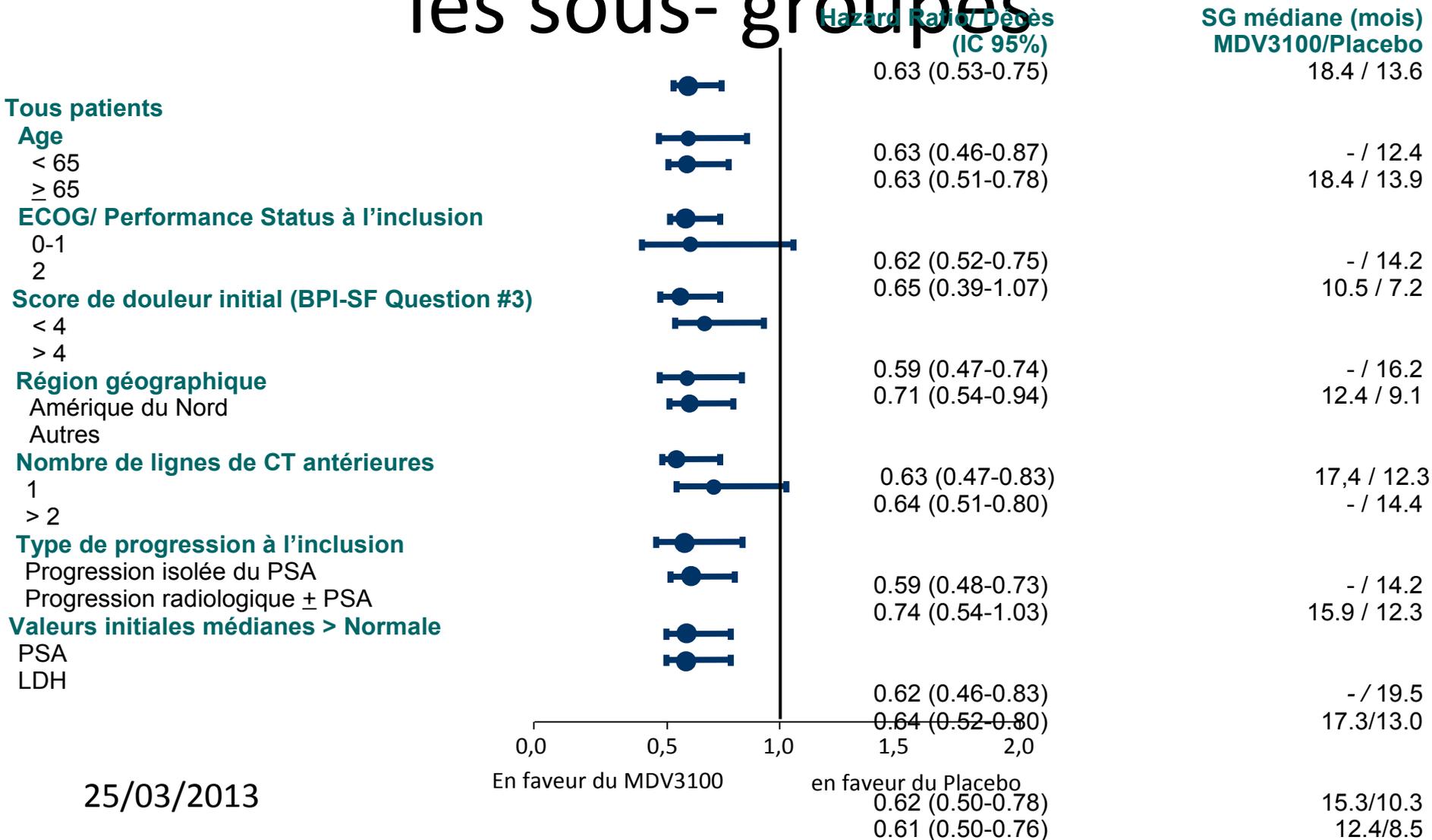


MDV3100	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo	399	376	317	263	167	81	33	3	0

(D'après la communication de Scher)

Bénéfice en survie observé dans tous

les sous-groupes



25/03/2013

Evènements indésirables particuliers

	Tous grades		Grade \geq 3	
	MDV 3100 (n=800)	Placebo (n= 399)	MDV 3100 (n=800)	Placebo (n= 399)
Fatigue	33,6%	29,1%	6,3%	7,3%
Troubles cardiaques	6,1%	7,5%	0,9%	2%
Infarctus du myocarde	0,3%	0,5%	0,3%	0,5%
Troubles de la fonction hépatique	1%	1,5%	0,4%	0,8%
Crise d'épilepsie	0,6%	0%	0,6%	0%

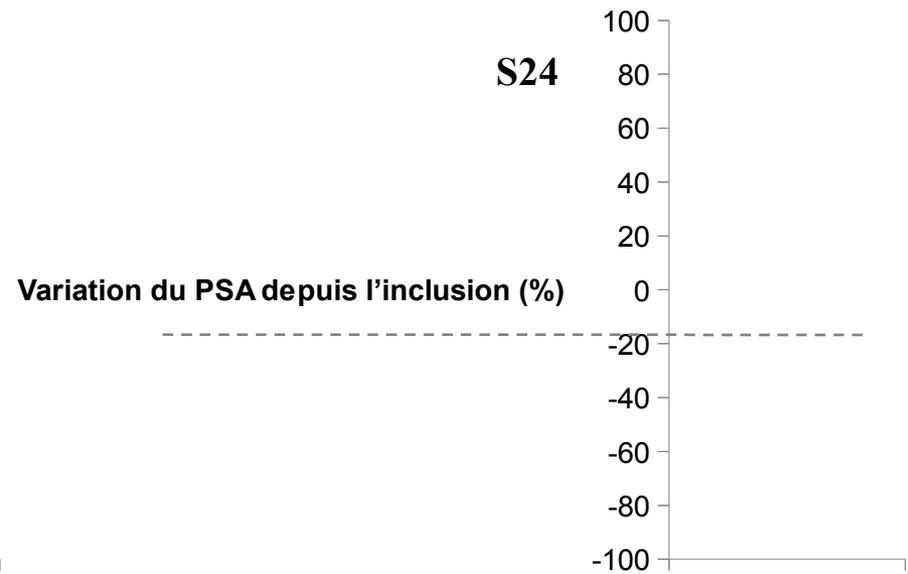
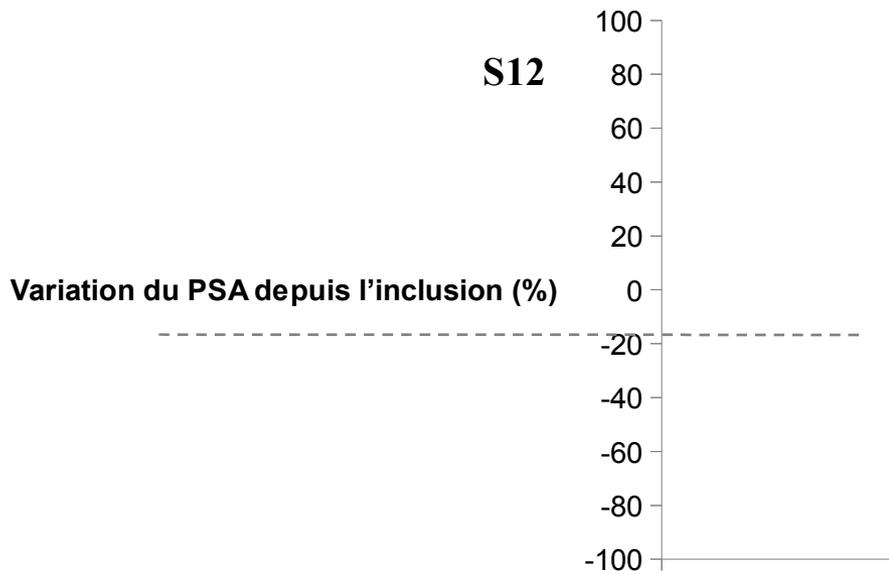
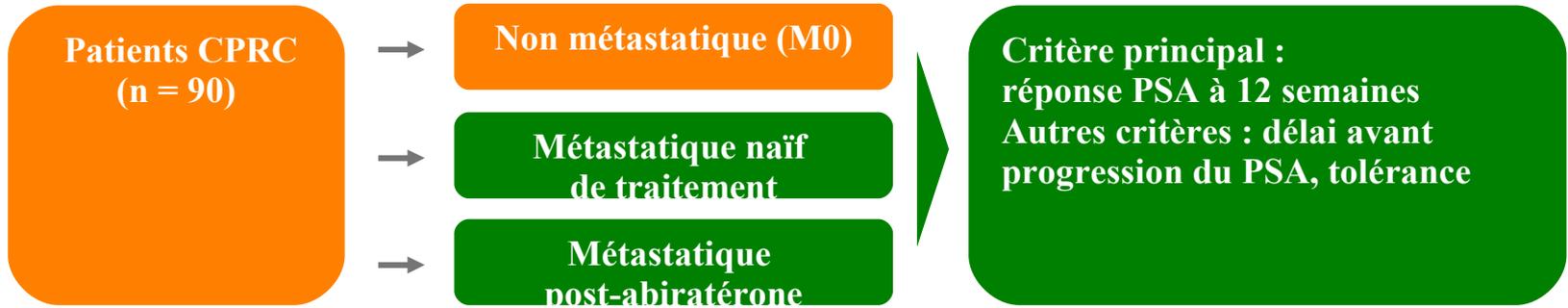
Bon profil de tolérance du MDV 3100

25/03/2013

(D'après la communication de Scher)

Résistance croisée entre abiraterone et MDV3100 ?

- Données très préliminaires de l'IGR rapportent un taux de réponse faible de l' abiraterone après MDV3100 (essai AFFIRM)
- Dans l'autre sens aucune donnée
- Intérêt de l'association des deux?



L'activation du RA indépendante du ligand

Mécanismes complexes. 3 voies:

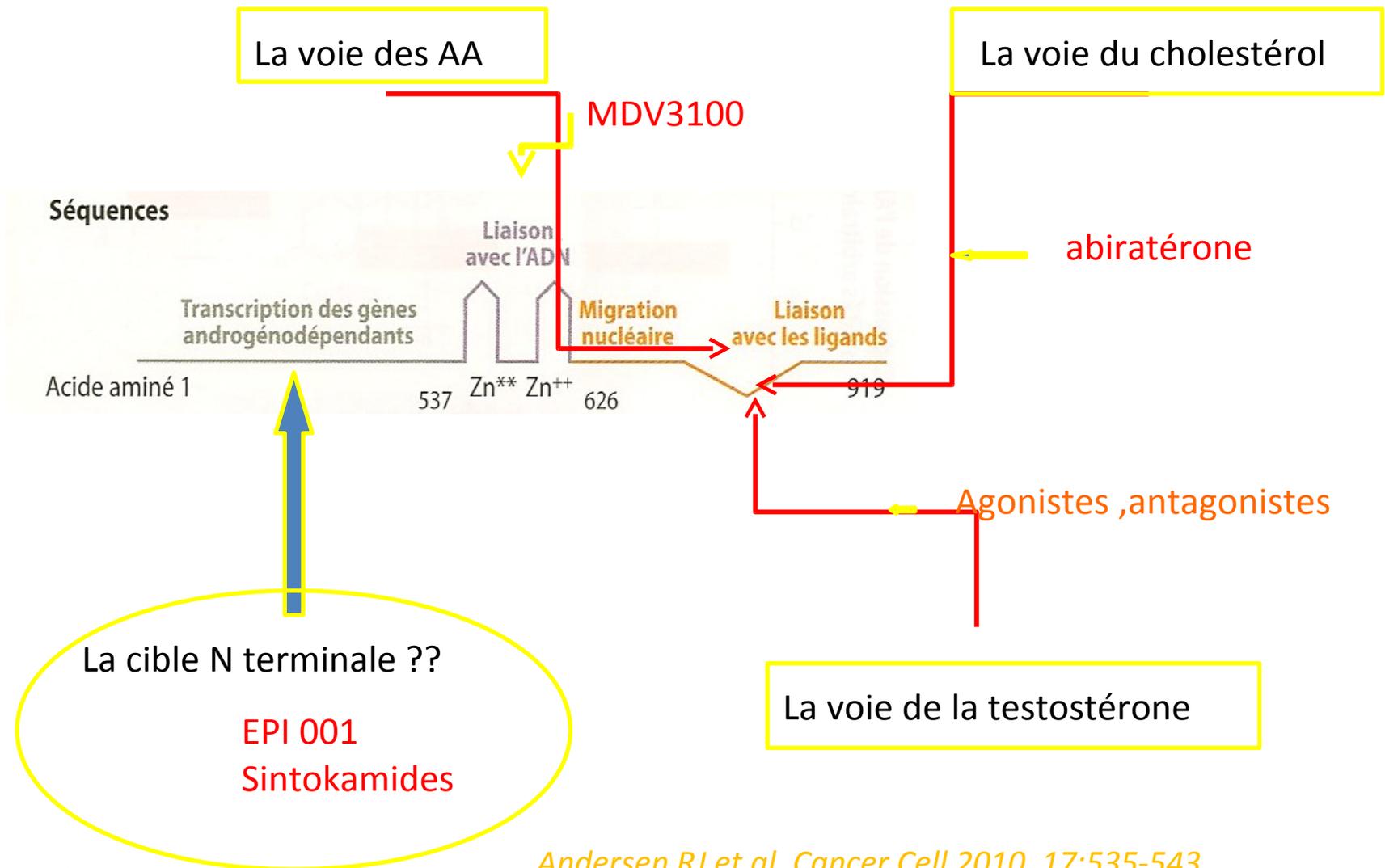
la voie des facteurs de croissance

la voie HER2/neu

la voie des cytokines

Essai de réversion de résistance à l'abiraterone par
combinaison avec des inhibiteurs mTOR, AKT, PI3K

L'extinction du RA



Associations traitements ciblés avec le docetaxel

The CRPC Drug Graveyard

ZD4054

WILLIAM M. LACOMPTIE
JAN. 3. 1845
JUNE 23. 1910

ANNIE F. LACOMPTIE
JAN. 27. 1842
JUNE 30. 1933

Oblimersen

GVAX

Calcitriol

Lenalidomide

Atrasentan

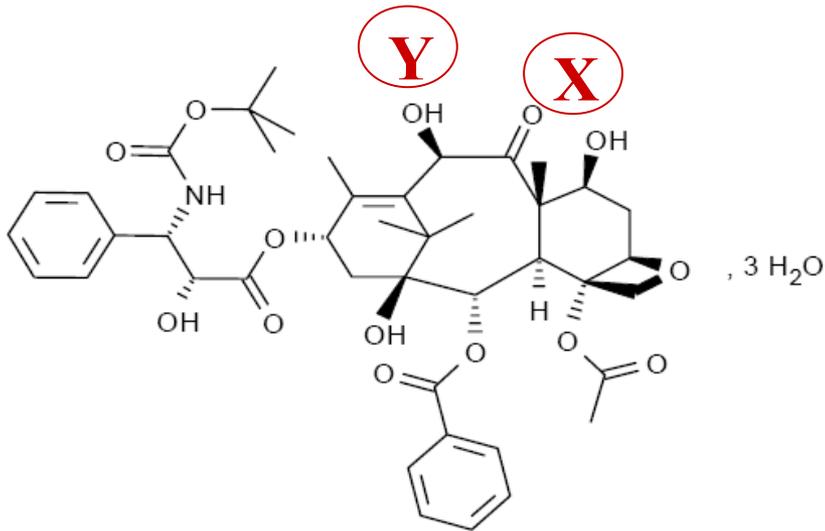
Aflibercept

Bevacizumab

BORN
FEBRU. 11. 187
DIED
APRIL 30. 1903

Chimiothérapie de deuxième ligne

Cabazitaxel : une nouvelle molécule agissant sur les microtubules



	<u>X</u>	<u>Y</u>
Docetaxel	-OH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OCCH}_3 \end{array}$
Cabazitaxel	-OCH ₃	-OCH ₃

Etude TROPIC

Etude de phase III d'enregistrement
146 sites dans 26 pays

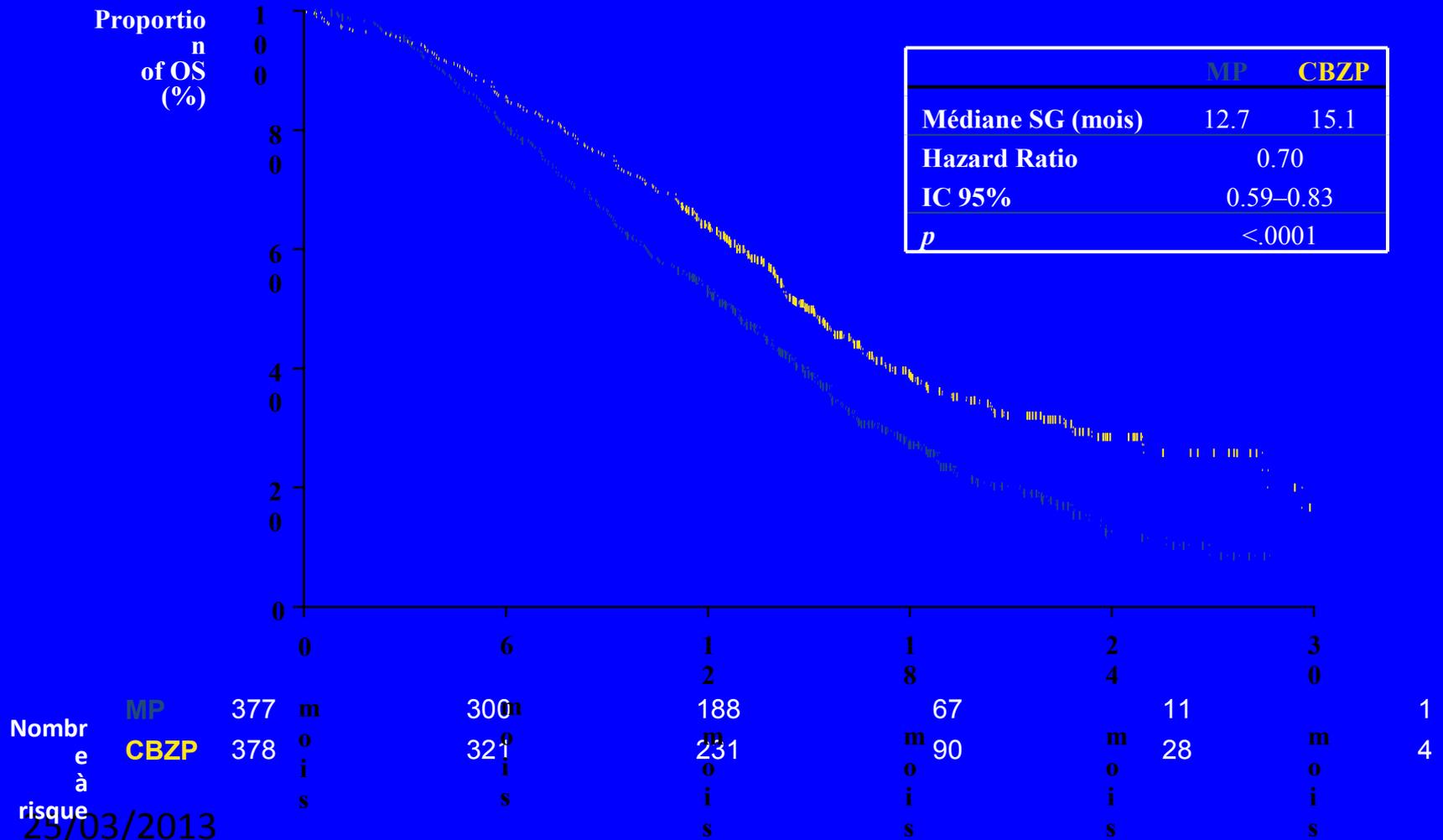
**Patients avec mCRPC en progression
durant et après traitement de
chimiothérapie à base de docetaxel
(N=755)**

cabazitaxel 25 mg/m² / 3 sem
+ prednisone* pour 10 cycles
(n=378)

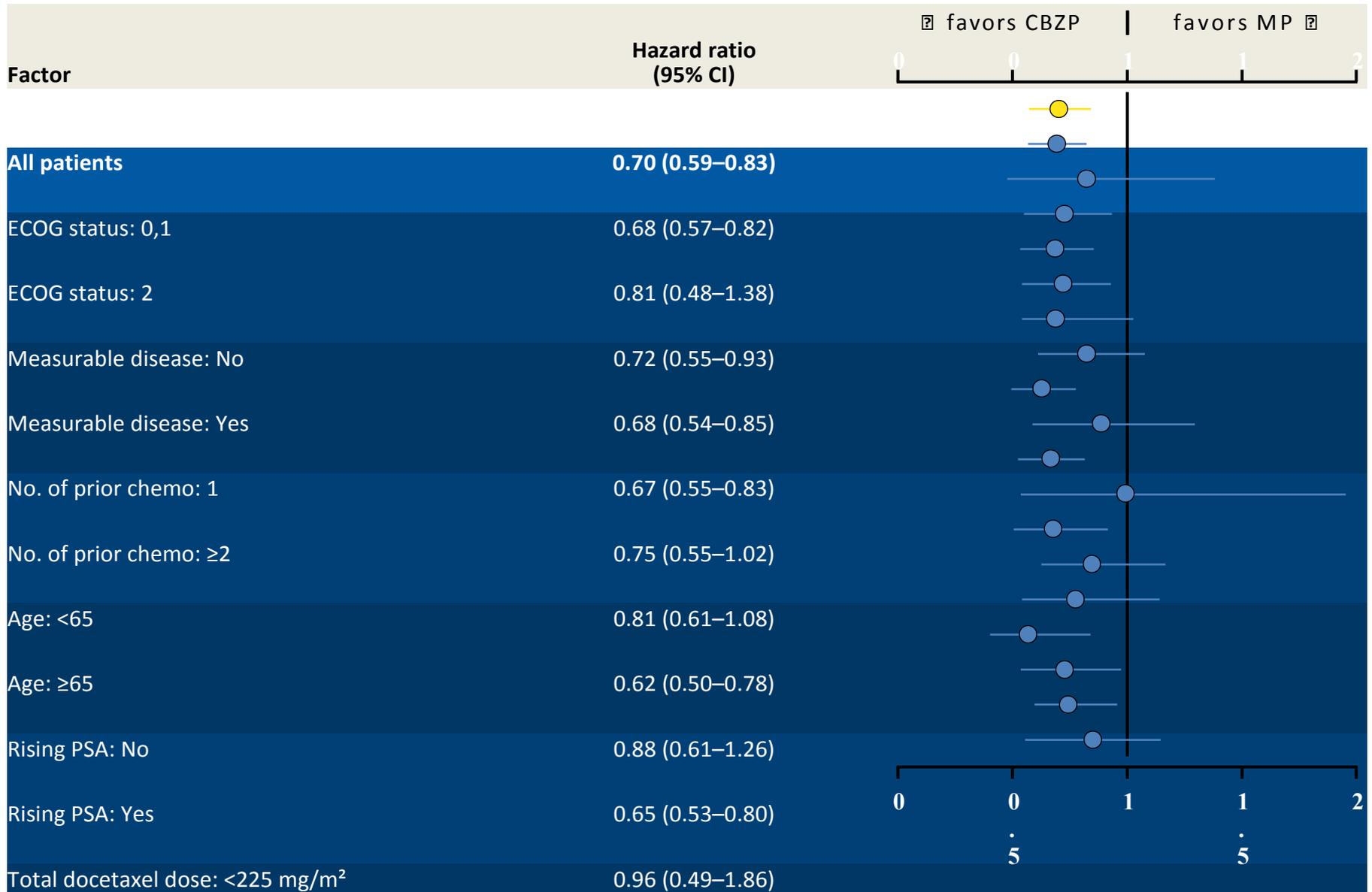
**mitoxantrone 12 mg/m² / 3
sem**
+ prednisone pour 10 cycles
(n=377)

Etude TROPIC

Survie globale (en ITT)



Analyse en sous-groupes de la survie globale



différents de l'étude TROPIC : 0 décès toxique

	TROPIC cabazitaxel ITT N=371	ATU France N=184
El Grade \geq 3	213 (57,4%)	21 (11,4 %)
Neutropénie fébrile	28 (7,5%)	6
Diarrhée	23 (6,2%)	(3,3%)
Asthénie	17 (4,6%)	1 (0,5%) Grade1-2 4 (2,2%)

Conclusions

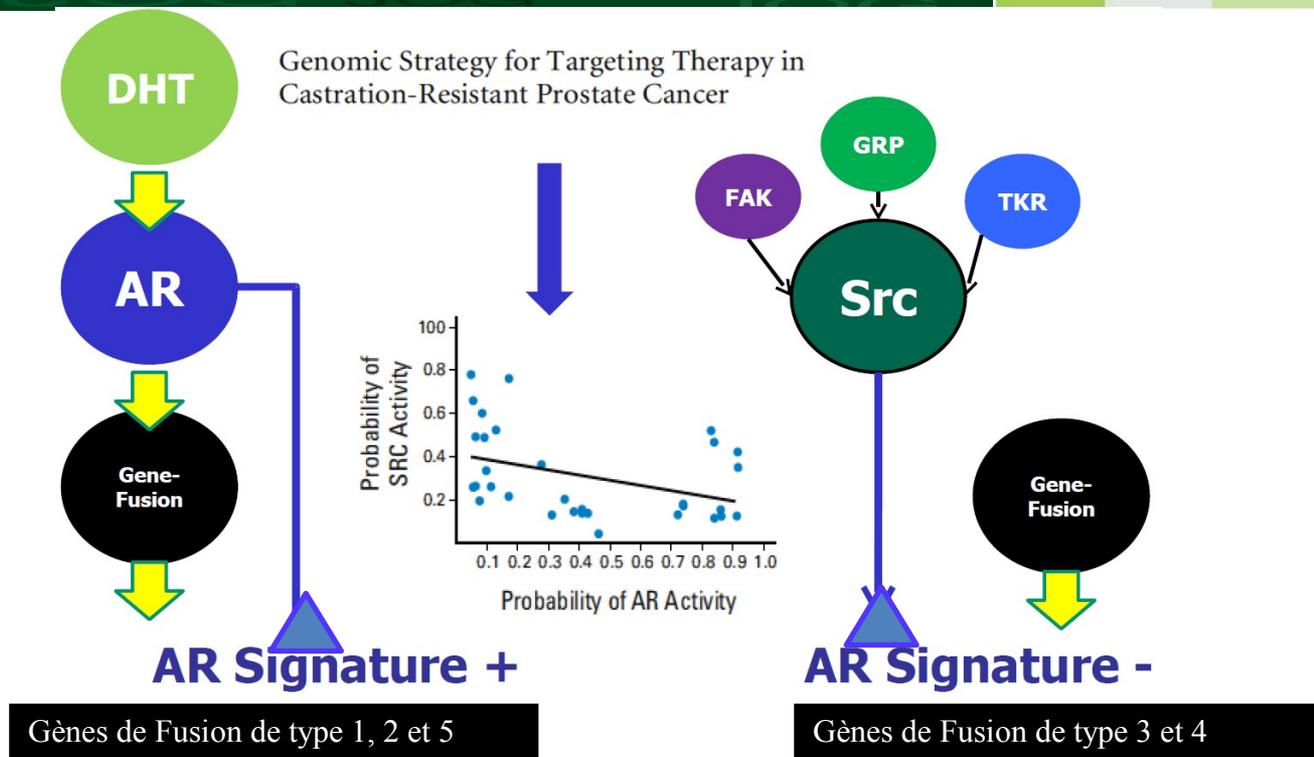
- Le cabazitaxel a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale comparé à la mitoxantrone chez des patients pré-traités par docetaxel
 - 15.1 mois vs 12.7 mois
 - Bénéfice quel que soit le sous-groupe
- Son profil de tolérance est prévisible et “manageable”

La neutropénie, les diarrhées, la fatigue sont les effets secondaires les plus fréquents

- **Il s'impose comme le standard de chimiothérapie de deuxième ligne**

LES PROCHAINES ETAPES

Vers un démembrement des différents types de Cancer de la prostate?



Réduction optimale de l'activité androgénique

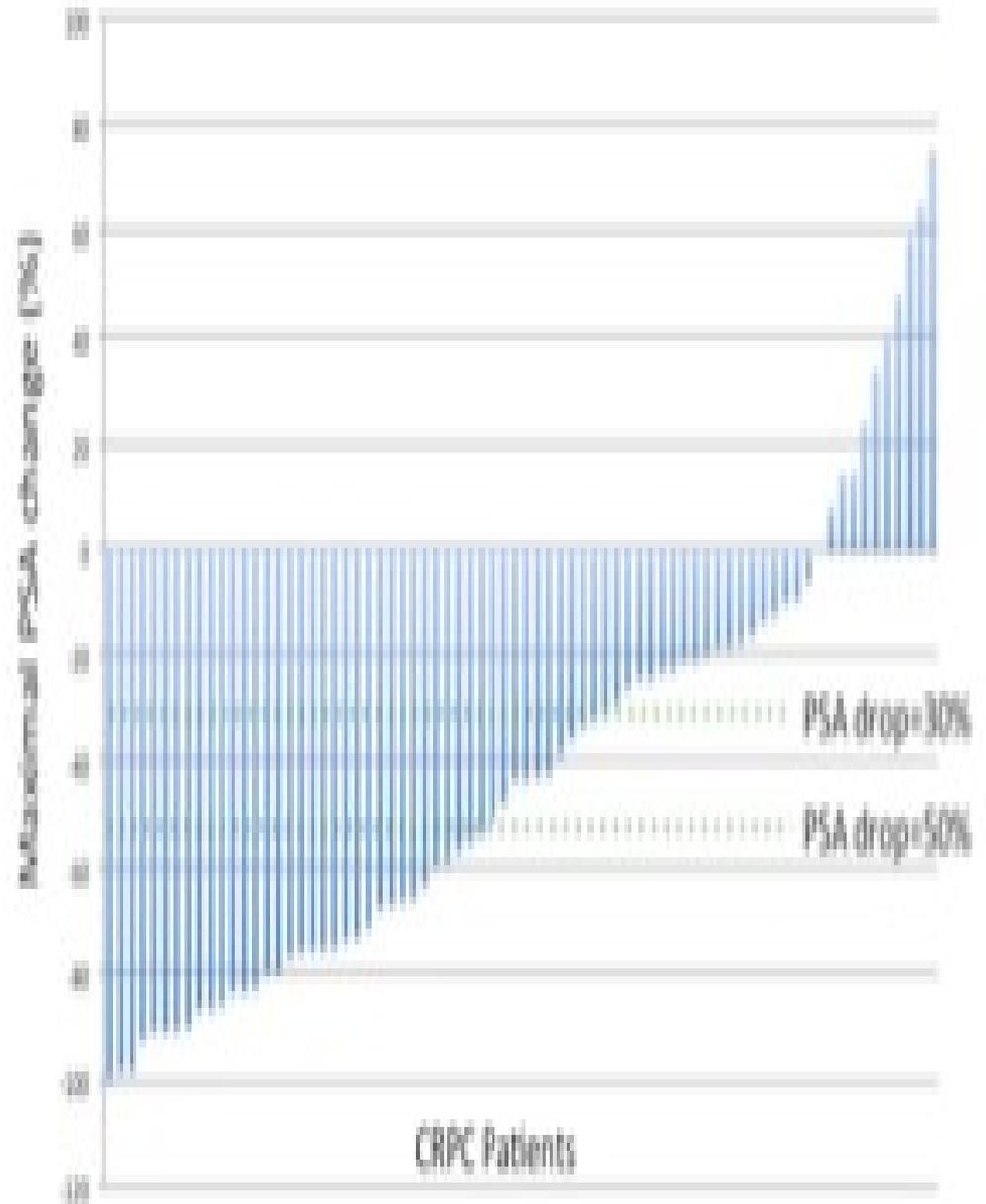
**Chimiothérapie (Docétaxel puis Cabazitaxel)
Thérapie ciblée (ciblage des Récepteurs des Tyrosines Kinase, des Récepteurs couplés aux**

Quelle est l'efficacité des taxanes après abiraterone ?

- Les premières données sont assez contradictoires. Récemment l'équipe du Royal Marsden (Mazynski J, Ann Oncol Jul 2012) vient de rapporter des taux de réponse biologique plus faible qu'attendu du docetaxel après abiraterone (26% avec une médiane de TTP de 4.6 mois) dans une série limitée...
- Par contre une expérience multicentrique française (Albiges L, ESMO 2012, Abstr 951) retrouve un taux de réponse de 56% (18/32) avec le cabazitaxel après docetaxel et abiraterone...

métastatique castration cabazitax abiraterone

- Baisse maximale du PSA sous cabazitaxel chez 89 patients présentant un CRPC métastatique
- Préalablement traités par docetaxel et acétate d'abiraterone
- **Taux de réponse biologique =49%**



ASCO® GU 2013 – D'après Pezaro C et al., abstr. 155 actualisé

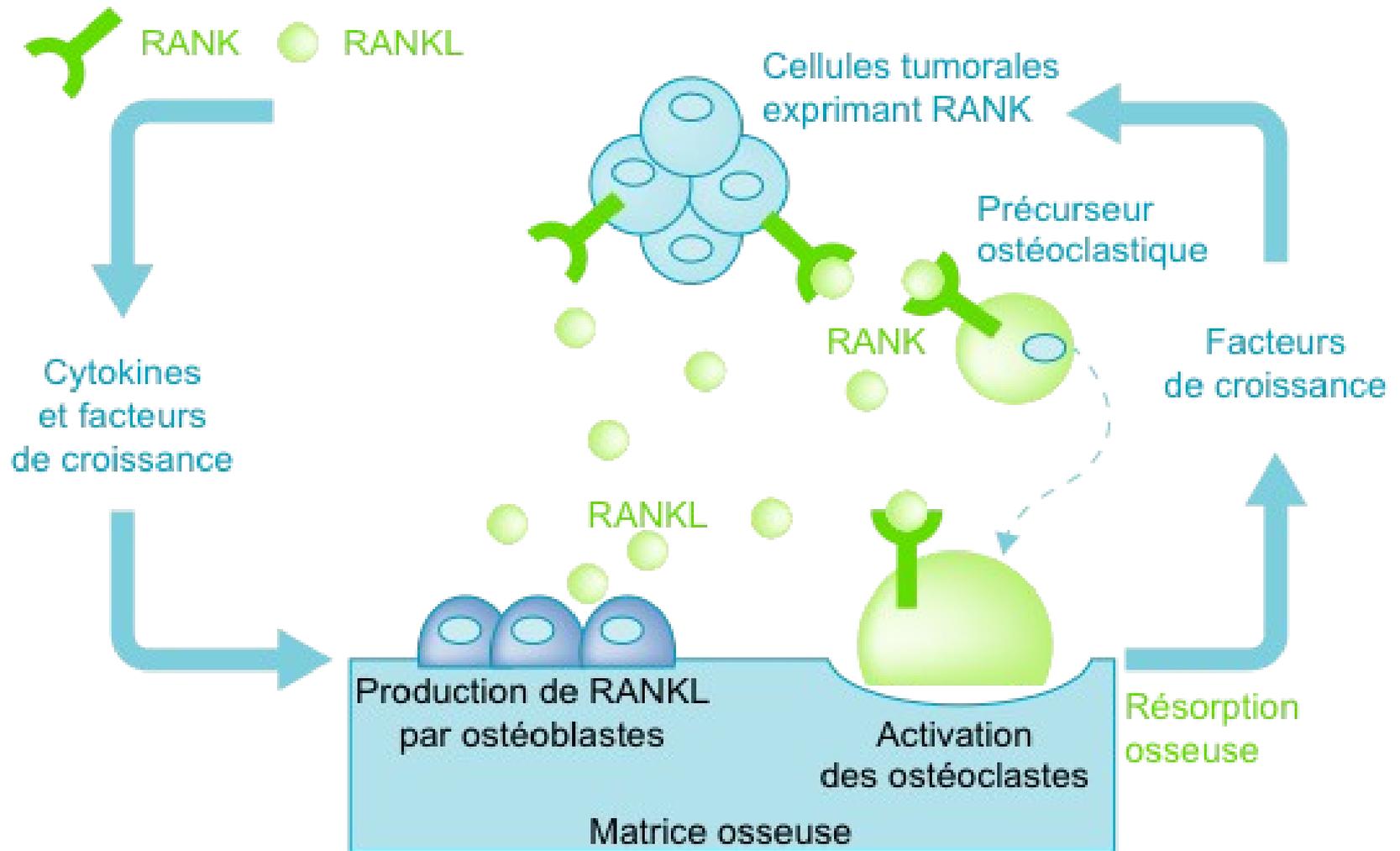
Pour le ciblage de l'os

Voie RANKL/RANK/OPG



- L'ostéoprotégérine (OPG) agit en inhibant la stimulation de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes par le RANK ligand (RANKL), médiateur de la résorption osseuse induite par les hormones, les cytokines de l'inflammation et les facteurs de croissance produits par les tumeurs.
Le denosumab en bloquant RANKL mime l'effet de l'ostéoprotégérine, inhibiteur endogène du RANKL.

Mécanisme d'action du dénosumab



D'après ASCO® GU 2012 – Mac Vicar GR

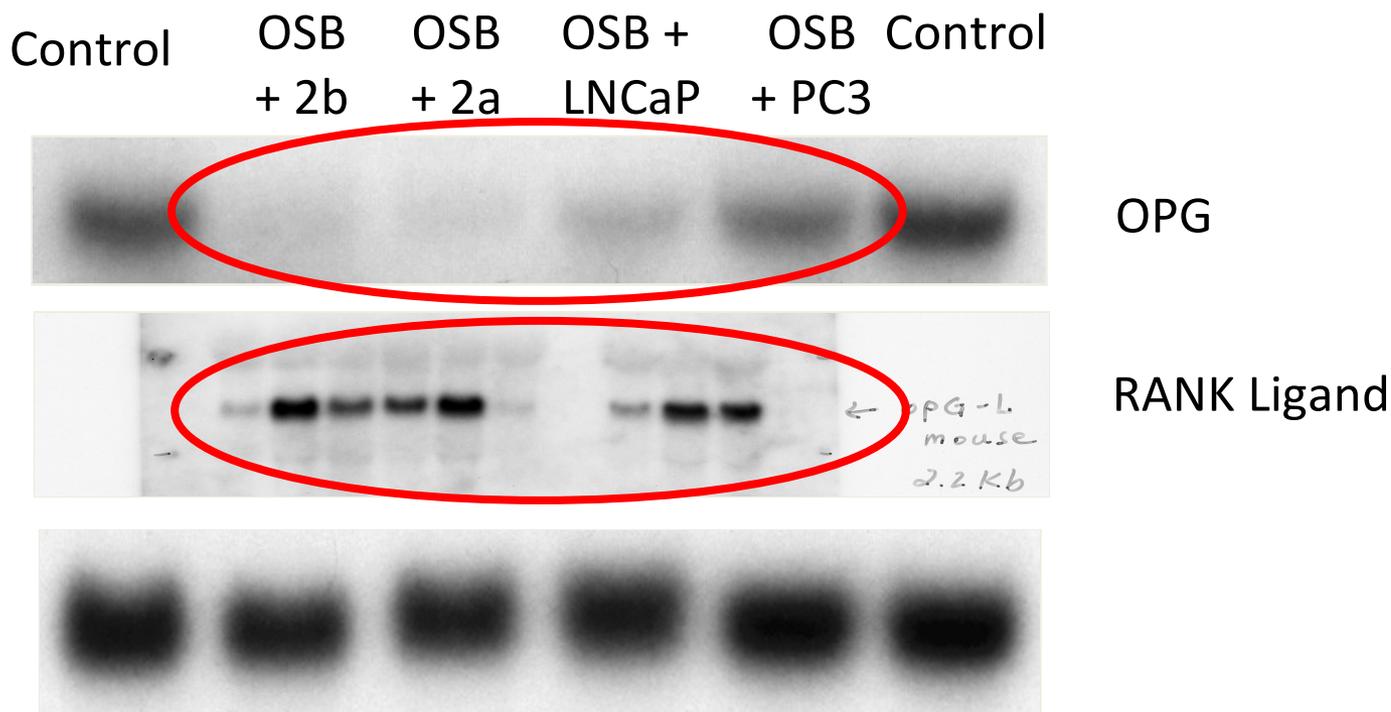
25/03/2013

D'après Roodman GD. N Engl J Med 2004;350(16):1655-64

RANK Ligand est surexprimé dans des modèles précliniques de métastases osseuses

Expression d'OPG et RANKL dans les co-cultures d'osteoblastes

et de lignées cellulaires de cancer de prostate



Dénosumab vs Acide Zolédronique

Essai international de phase III en double aveugle dans le cancer de la prostate avec métastases osseuses résistant à la castration (1)

Critères d'inclusion :
cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses

Critères d'exclusion :
traitement par bisphosphonate actuel ou antérieur

Dénosumab 120 mg s.c. et placebo i.v.*
toutes les 4 semaines (n = 950)

Acide Zolédronique 4 mg i.v.*
et placebo s.c. toutes les 4 semaines
(n = 951)

- Supplémentation calcium et vitamine D dans les 2 groupes
- Inclusions de mai 2006 à décembre 2008
- Arrêt de l'analyse en octobre 2009

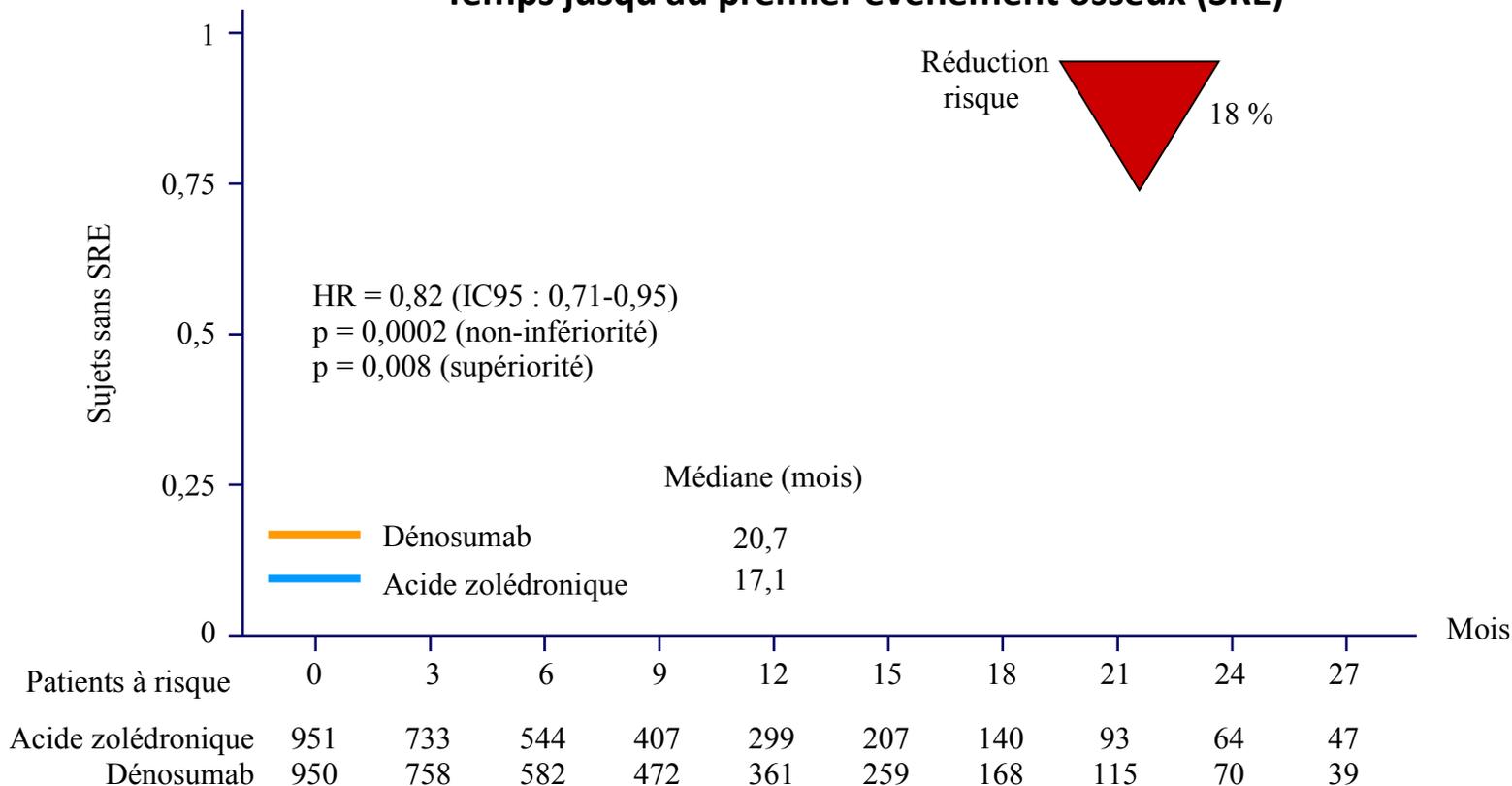
*Dose ajustée à la clairance de la créatinine initiale et pour les doses suivantes à la créatininémie
Pas d'ajustement de dose sous-cutanée en fonction de l'élévation de la créatininémie

Dénosumab vs Acide Zolédronique

Temps jusqu'au premier événement osseux (SRE)

Cancer de la prostate avec métastases osseuses résistant à la castration (2)

Temps jusqu'au premier événement osseux (SRE)

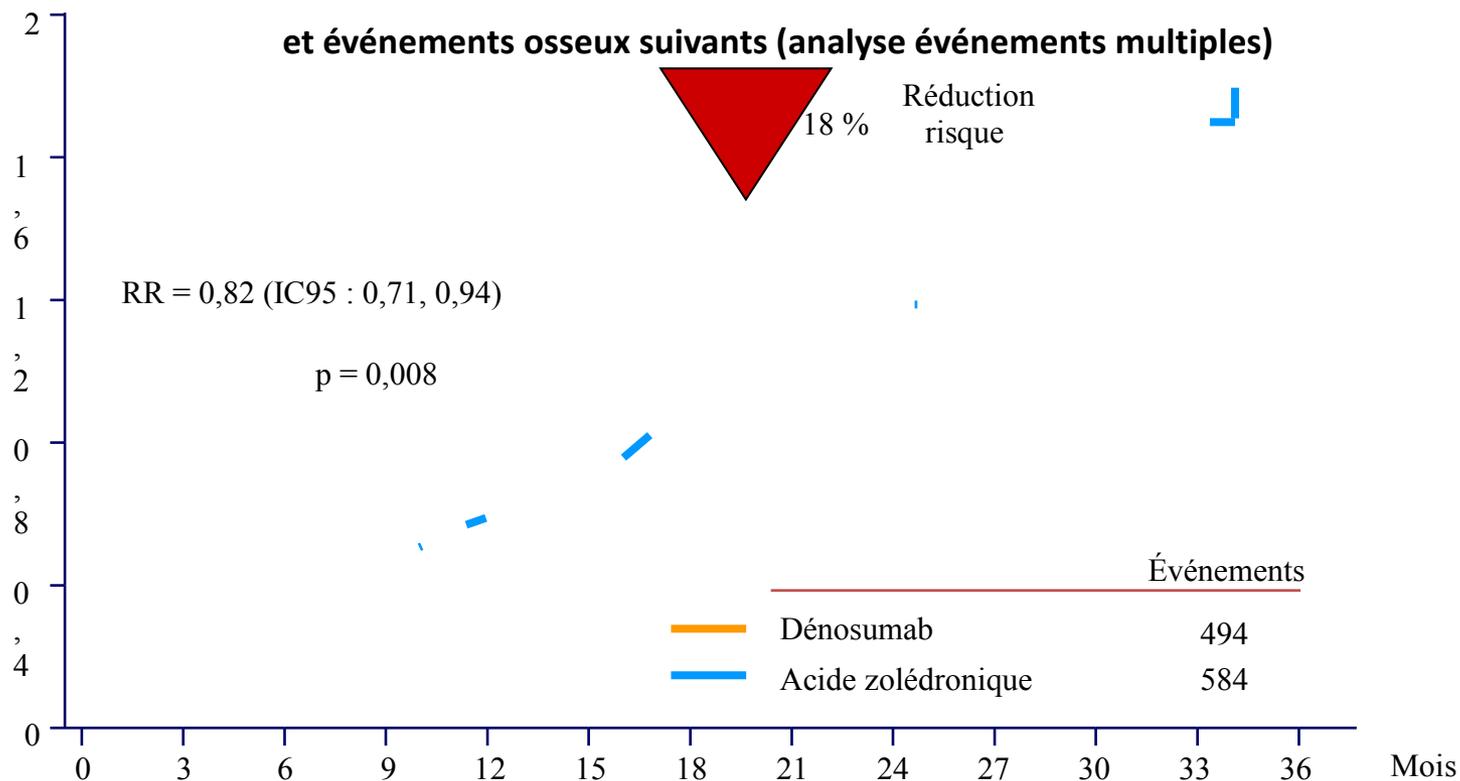


Dénosumab vs Acide Zolédronique

Temps jusqu'au premier événement osseux(SRE) et événements osseux suivants

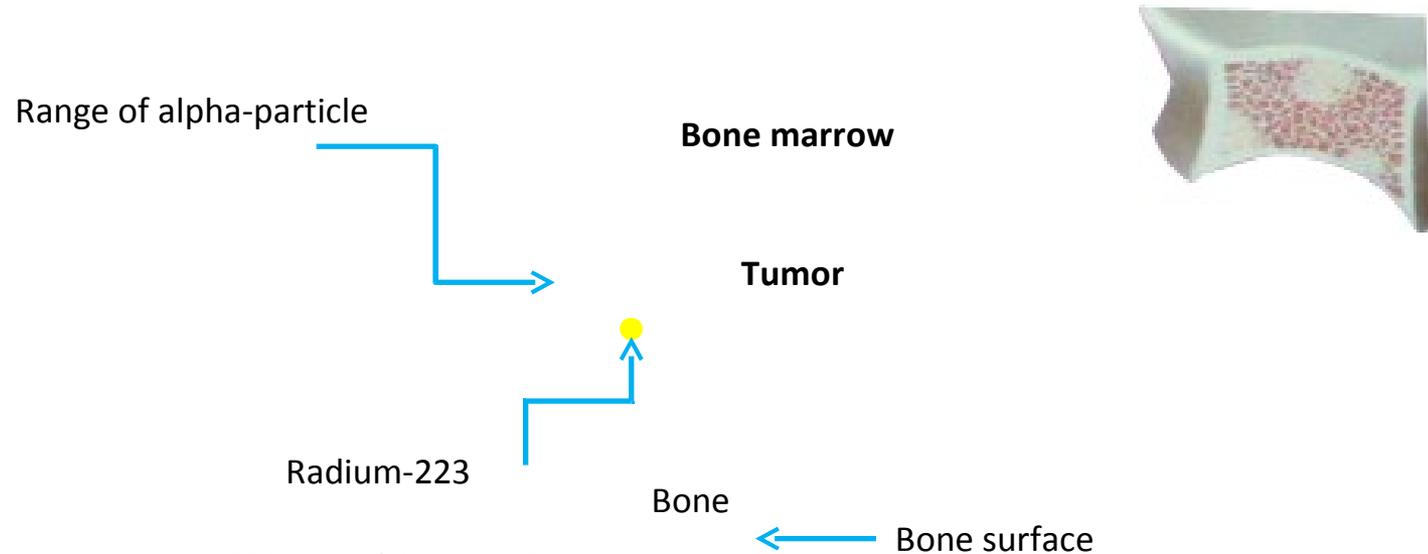
Cancer de la prostate avec métastases osseuses résistant à la castration

Temps jusqu'au premier événement osseux



25/03/2013

ALSYMPCA: Chlorure de radium-223 (Alpharadin) dans le CPRC avec métastases osseuses



- Radium- 223: mimétique du Ca ++
- Excrétion dans le tube digestif
- Cible les métastases osseuses

ALSYMPCA (Alpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) Phase III Study Design

PATIENTS

- CPRC symptomatique confirmé
- ≥ 2 métastases osseuses
- Pas de métastase viscérale connue
- Post-docetaxel or unfit pour docetaxel

STRATIFICATION

- ALP total:
< 220 U/L vs ≥ 220 U/L
- Bisphosphonate:
Oui vs Non
- Docetaxel antérieur:
Oui vs Non

TRAITEMENT

N = 921
6 injections à 4 semaines d'intervalle

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

2:1

Radium-223 (50 kBq/kg)
+ Soins de support

Placebo
+ Soins de support

Critère principal: Survie globale

Suivi prévu: 3 ans

Administration

- Injection IV
- En milieu protégé

25/03/2013

(D'après la communication de Parker)

ALSYMPCA

Destruction des cellules et faible pénétration dans la moelle osseuse hématopoïétique : deux avantages des particules α

Grande molécule
+
Transfert de haute énergie
linéaire

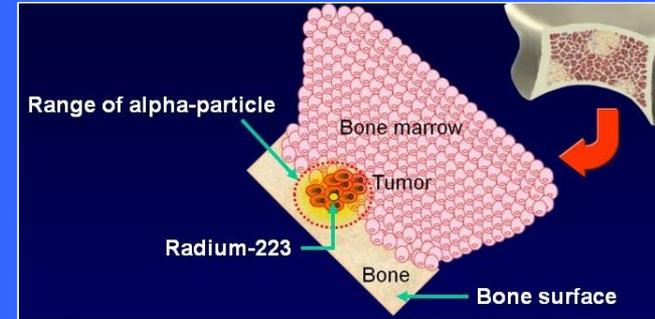


Plus de lésions double-brin
dans les cellules (cancéreuses)

Faible pénétration
dans la moelle
($\leq 100\mu\text{m}$)



Toxicité
hématologique
limitée



- Les particules α induisent des lésions double-brin de l'ADN des cellules tumorales adjacentes¹

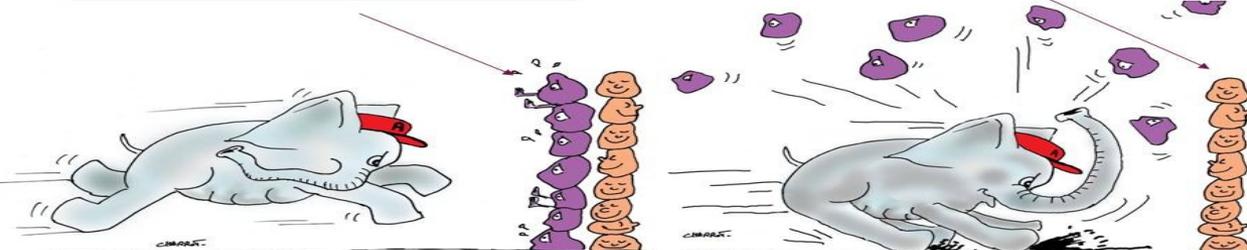
- Faible pénétration des rayonnements α (2-10 cellules) = effet anti-tumoral hautement localisé et diminution des dommages des tissus adjacents

¹ Perez et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. 2007:103.

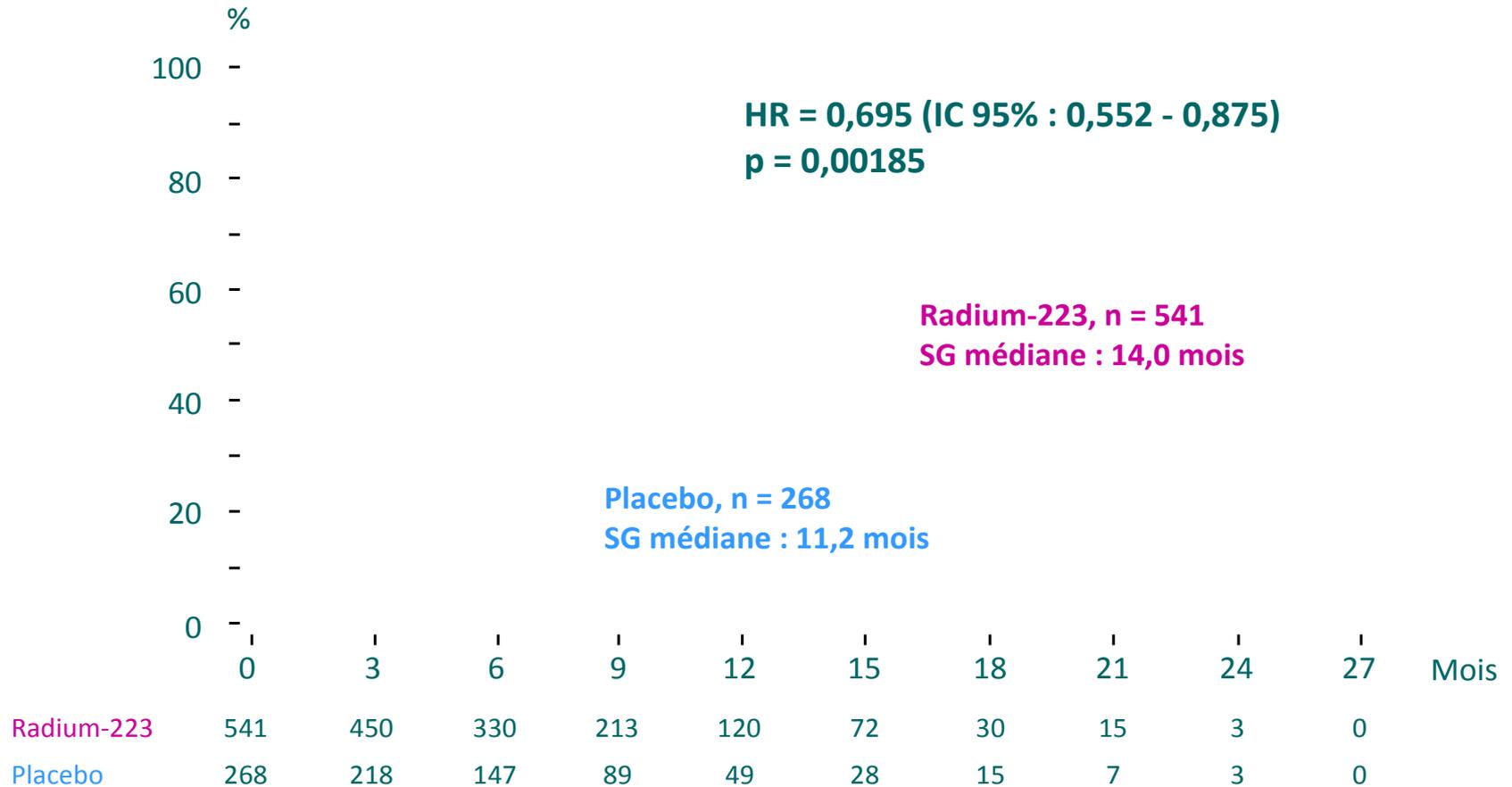
Cell killing and marrow penetration: Two advantages of α -emitters

Large molecule
+
High Linear Energy Transfer
↓
More DNA double-strand breaks
to (cancer) cells

Low marrow penetration ($\leq 100\mu\text{m}$)
↓
Limited hematological toxicity



ALSYMPCA: Survie globale



Agents anti angiogéniques

Etudes de phase III

Study	N	Result
Bevacizumab/Docetaxel/Prednisone vs Docetaxel/Prednisone		Gain en SSP mais pas en SG (Kelly WK et al, ASCO 2010, LBA 4511)
Sunitinib/prednisone vs Prednisone (post-Docetaxel)		Gain en SSP mais pas en SG (Michaelson MD et al, ASCO 2011, abstr 4515)
Lenalidomide/Docetaxel/Prednisone vs Docetaxel/Prednisone (MAINSAIL)		Arrêt de l'étude décidé par le comité indépendant de monitoring en Dec 2010
Aflibercept/Docetaxel/Prednisone vs Docetaxel/Prenisone (VENICE)		1200 pts. Résultats en 2012
Tasquinimod vs placebo (no/minimal symtom mCRPC, pre-chimiothérapie)	1200	Inclusion en cours avec randomisation 2:1 Critère principal- SSP

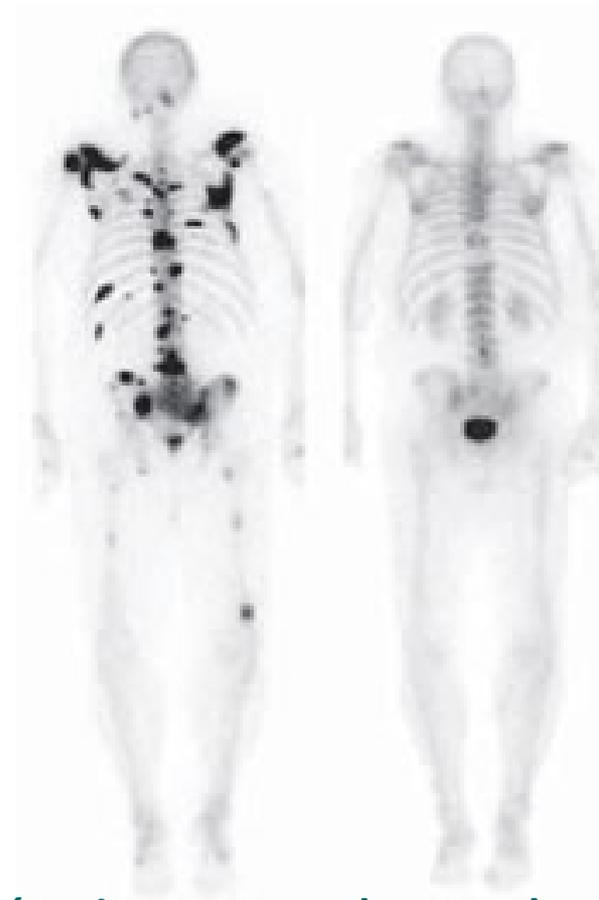
Cabozantinib

Cabozantinib: des effets sur l'os...

Kinase	IC90
MET	1.8
VEGFR2	0,035
RET	5.2
KIT	4.6
AXL	7.0
TIE	14
FLT3	14
S/T Ks (47)(nM)	> 200

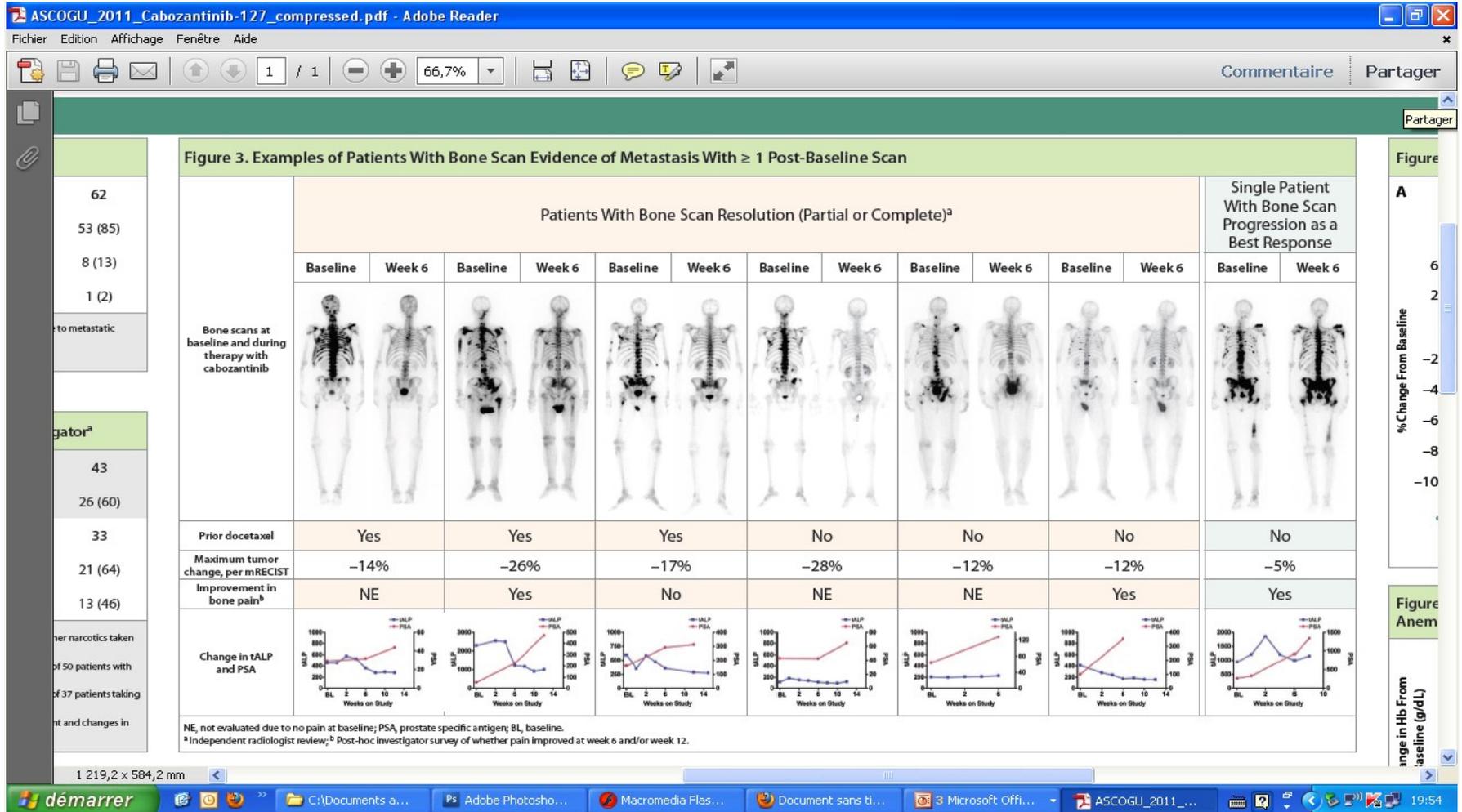
A l'inclusion

Semaine 12



Pré traitement par docetaxel

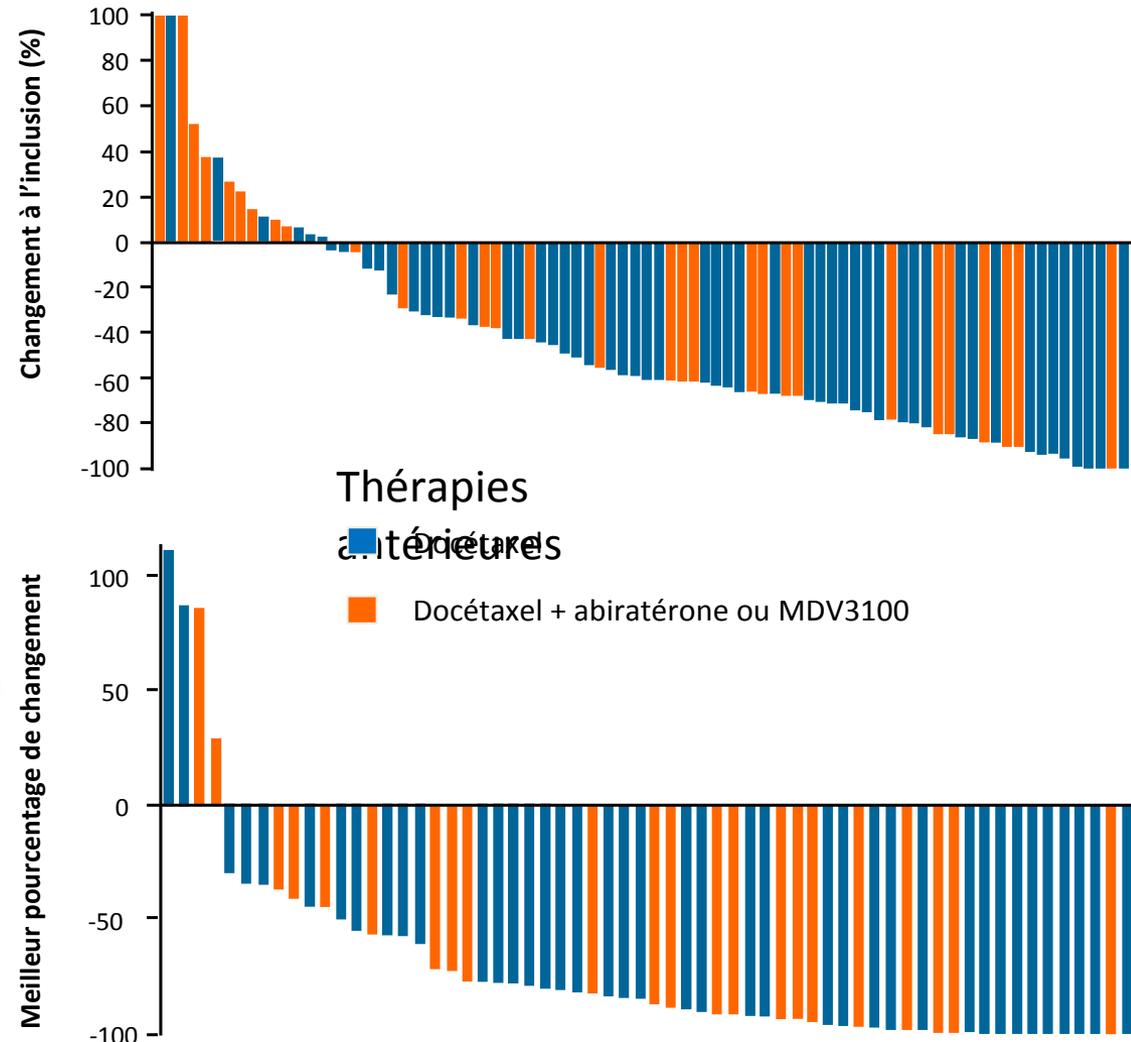
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : cabozantinib (2)



Cabozantinib (XL184) [1]. Résultats d'une étude de phase II non randomisée d'expansion

- Régression à la scintigraphie osseuse
- 84 patients avec suivi ≥ 1 scintigraphie

- 62 changements



Conclusion

Ces dernières années ont vu l'éclosion à partir des données biologiques de progrès thérapeutiques qui vont bouleverser les pratiques