



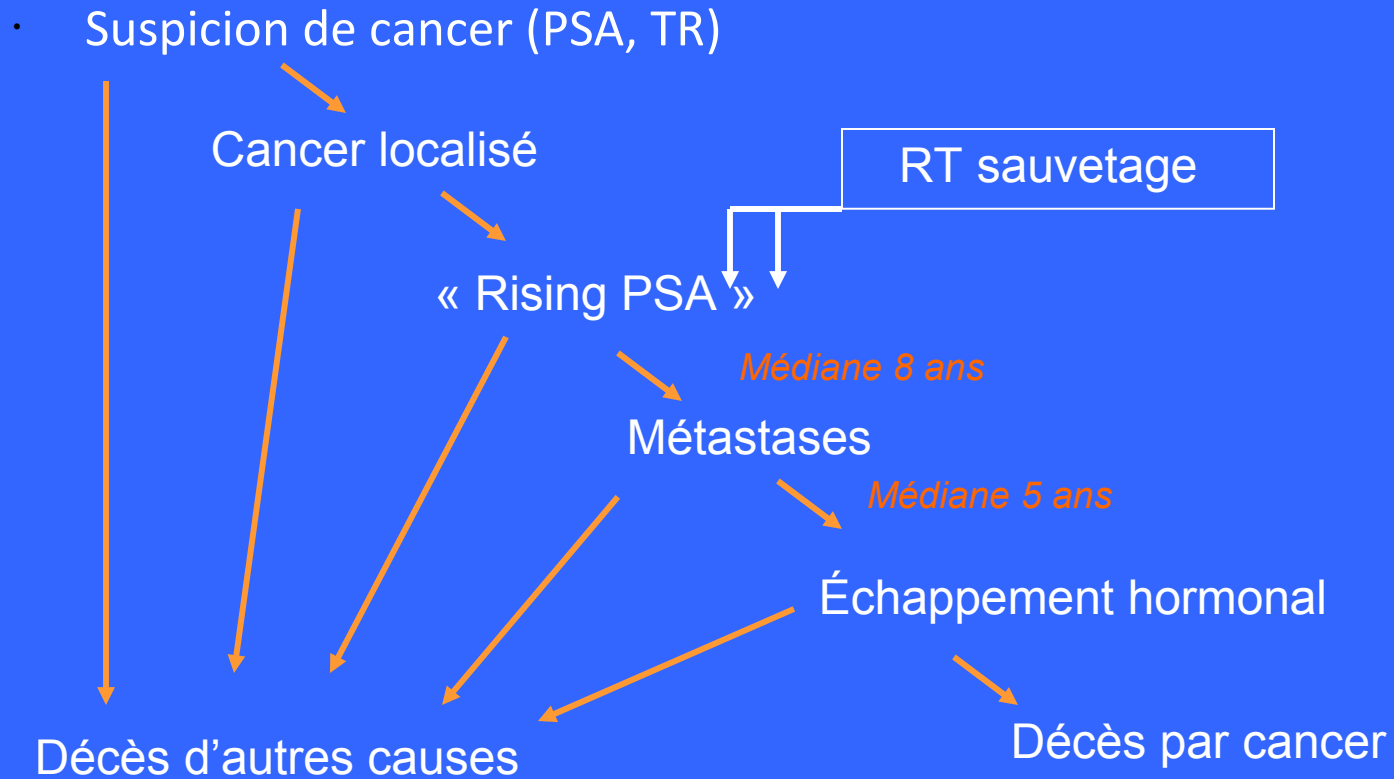
institut**Curie**

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

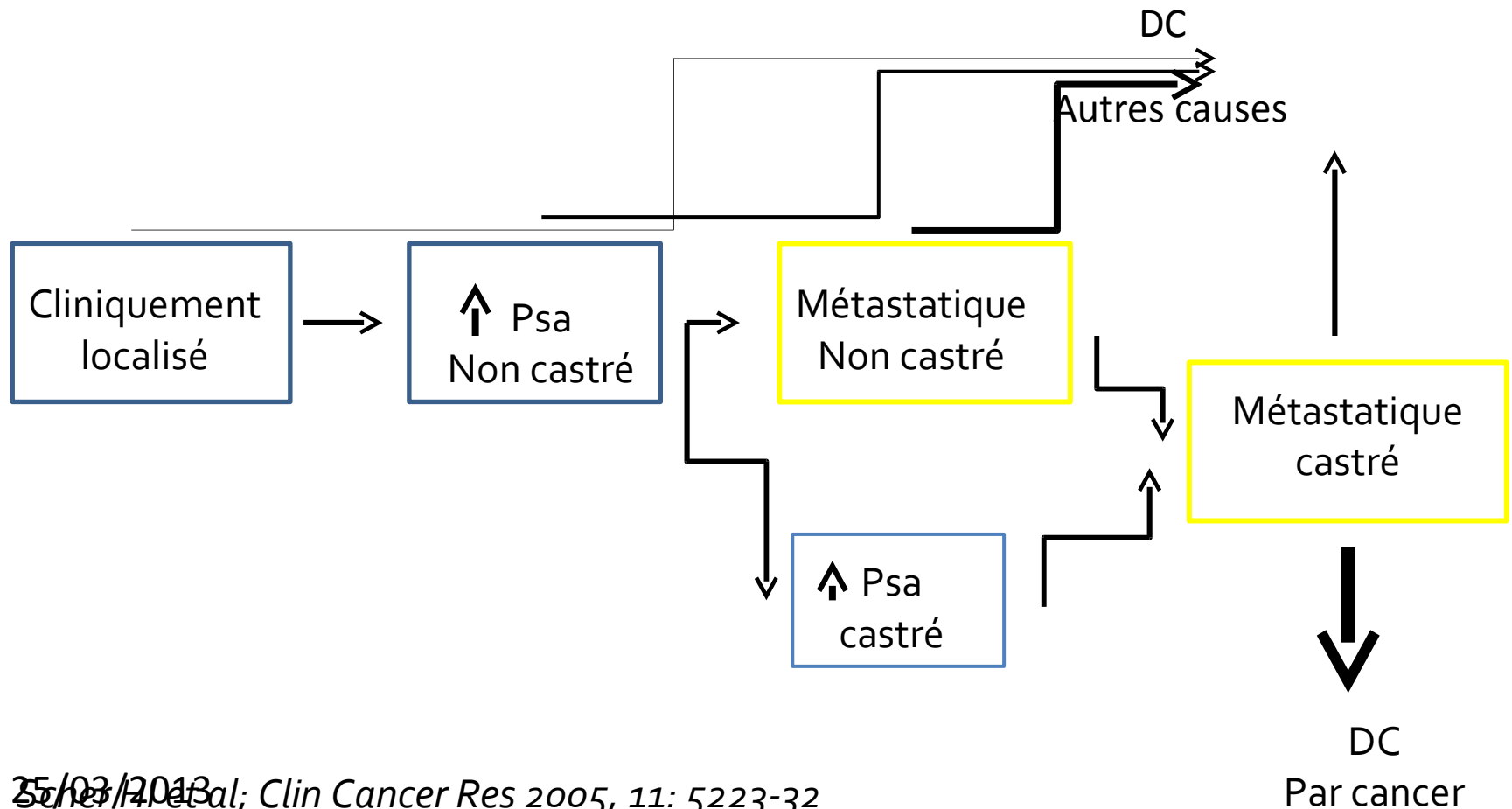
Dr Beuzeboc

Cancer de prostate

Histoire naturelle à l'ère du PSA



Histoire naturelle du cancer de la prostate



Options thérapeutiques dans le CRPC métastatique



Le futur proche

MDV31009

Alpharadin¹⁰

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**

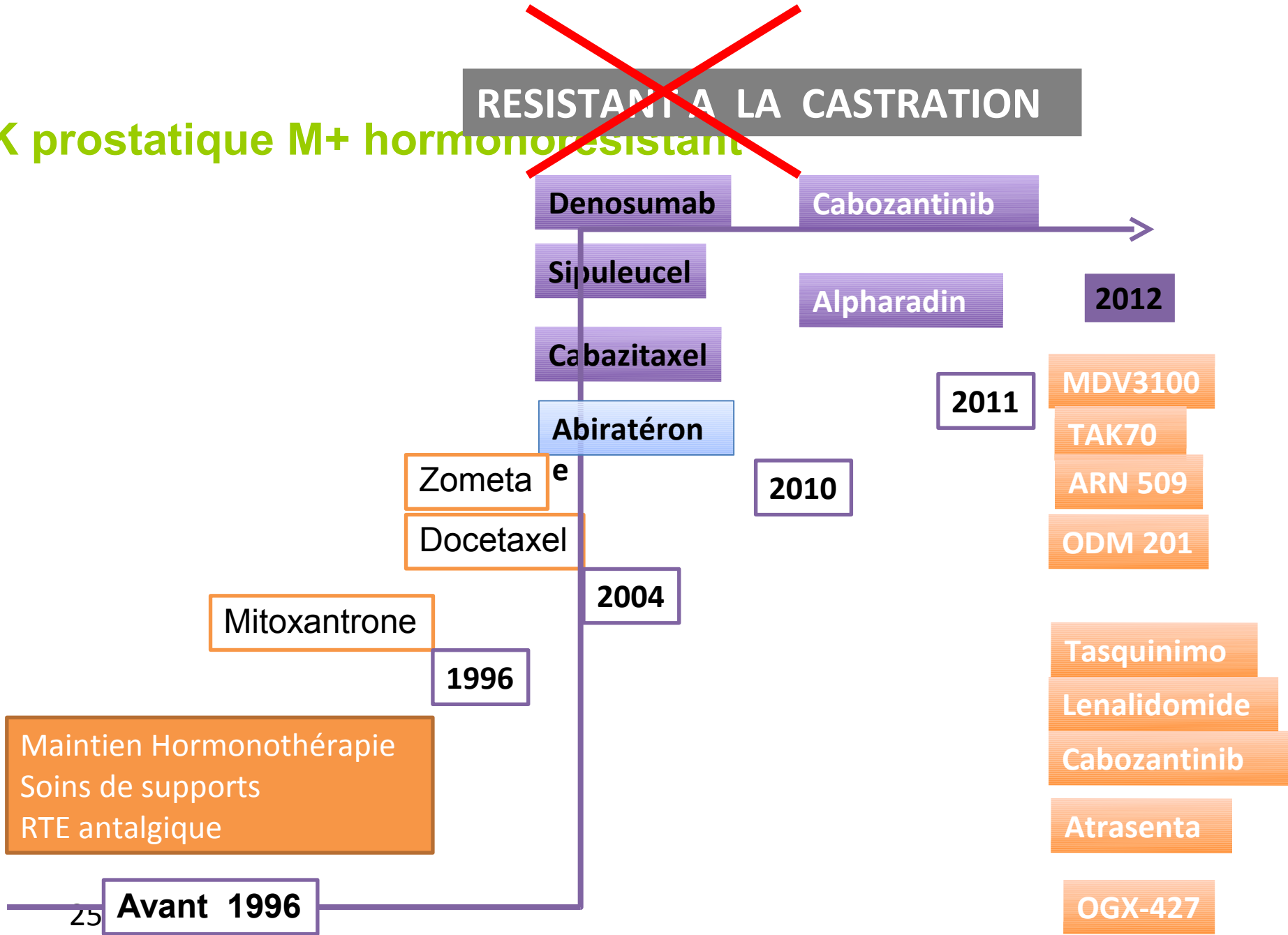
- Denosumab (Rank-L)
- Zibotentan (ZD 4054)
- Bisphosphonates
- Dasatinib
- Anticorps anti-intégrine
- Alpharadin

- **Clustérine (apoptose)**

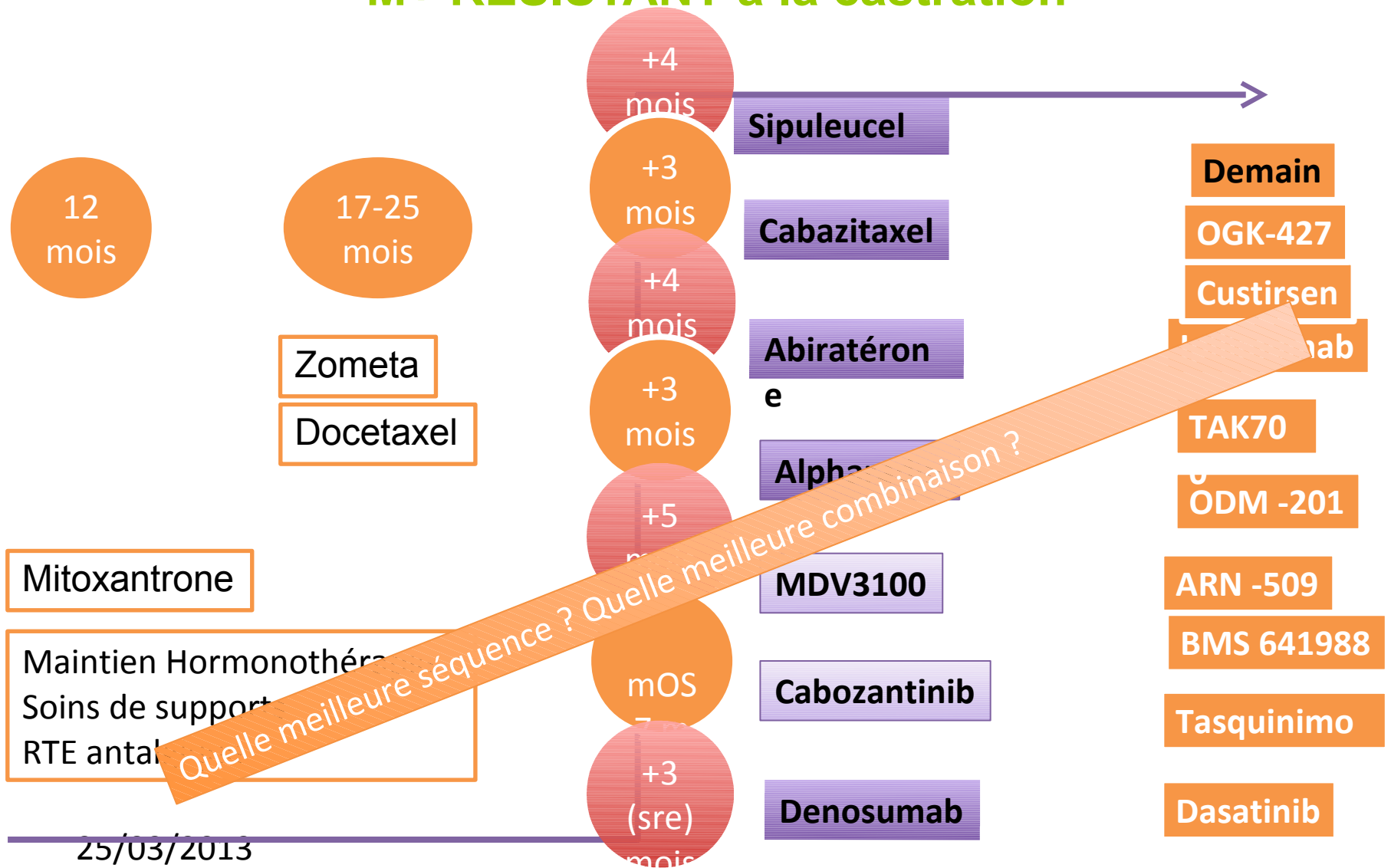
- Antisens anti-clustérine (OGX-011)

RESISTANCE A LA CASTRATION

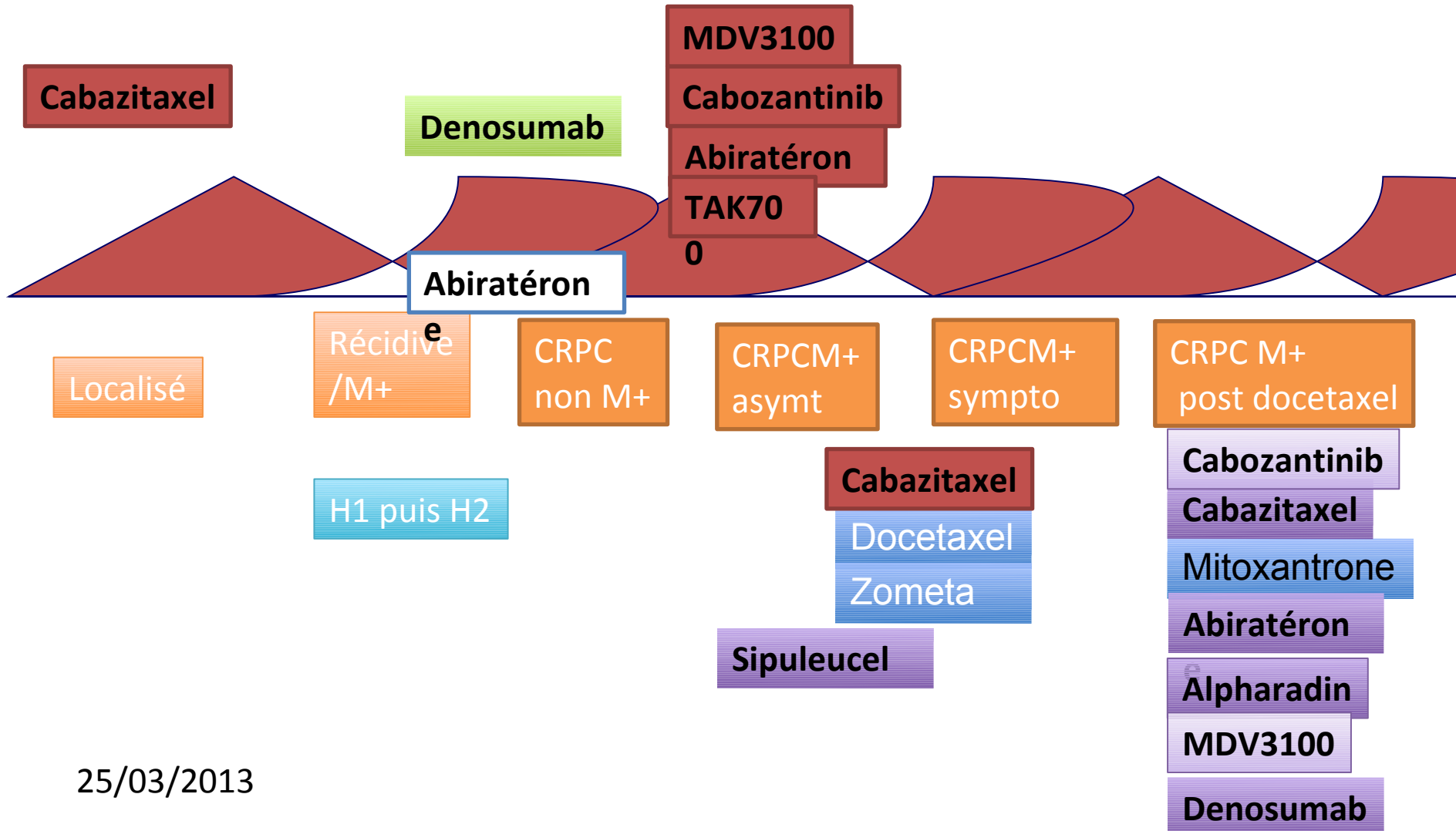
K prostatique M+ hormonoresistant



Traitement systémiques et cancer prostatique M+ RESISTANT à la castration



Traitements systémiques : quand?

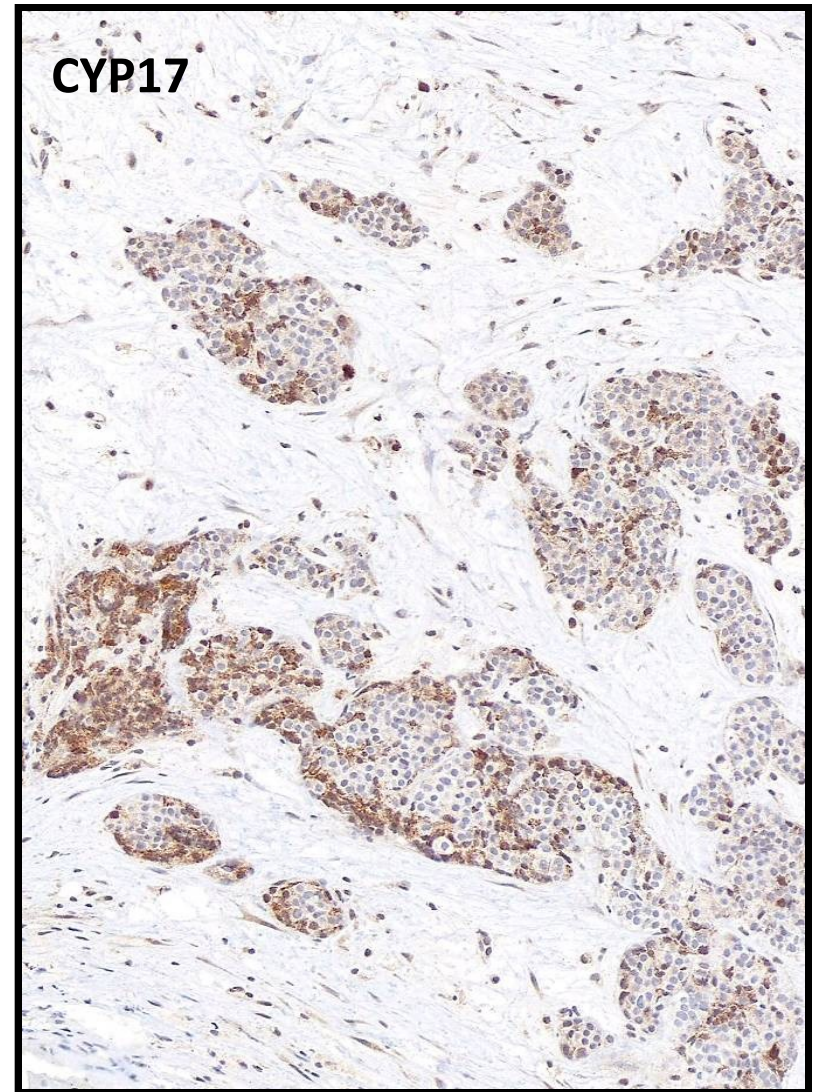
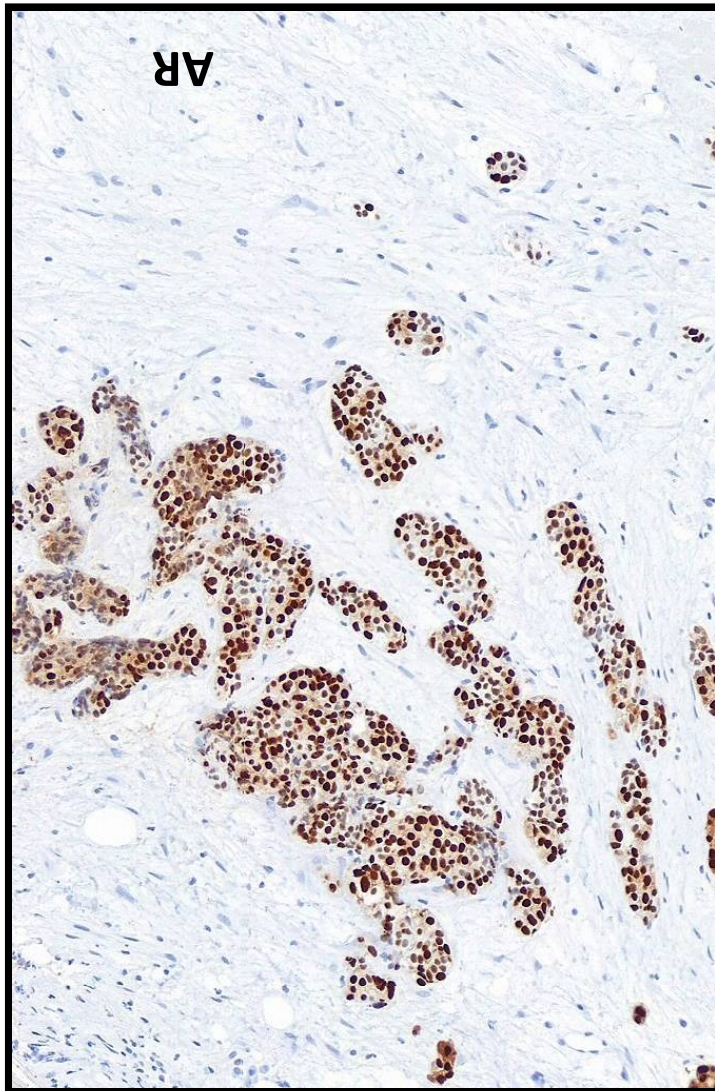


Les mécanismes
de
Résistance à la castration

Les mécanismes de Résistance à la castration

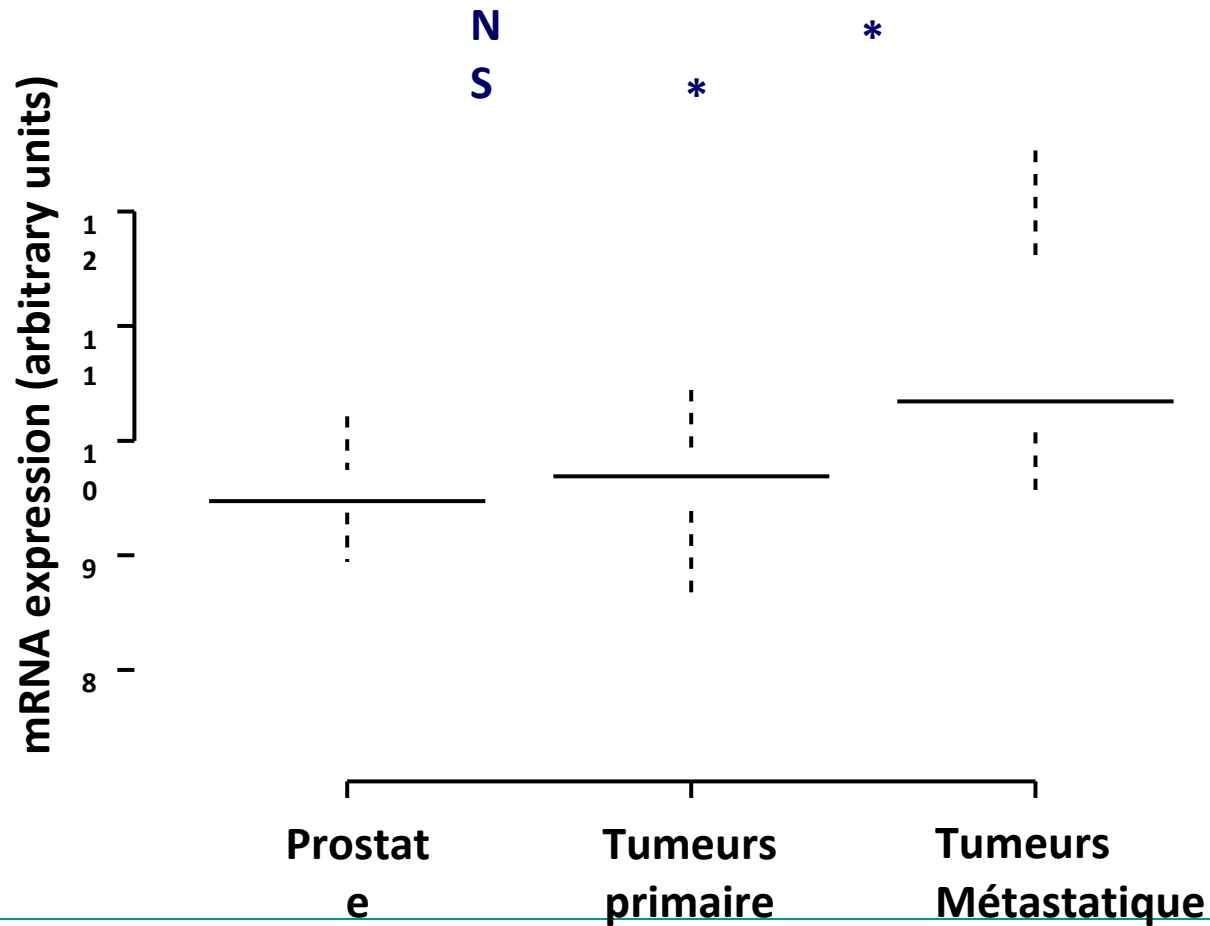
- L'augmentation locale d'androgènes
- L'activation du RA dépendant du ligand
- L'activation du RA indépendant du ligand
- Les autres mécanismes. Variants d'épissage

Persistent Androgen Signaling in CRPC With Bone Metastases



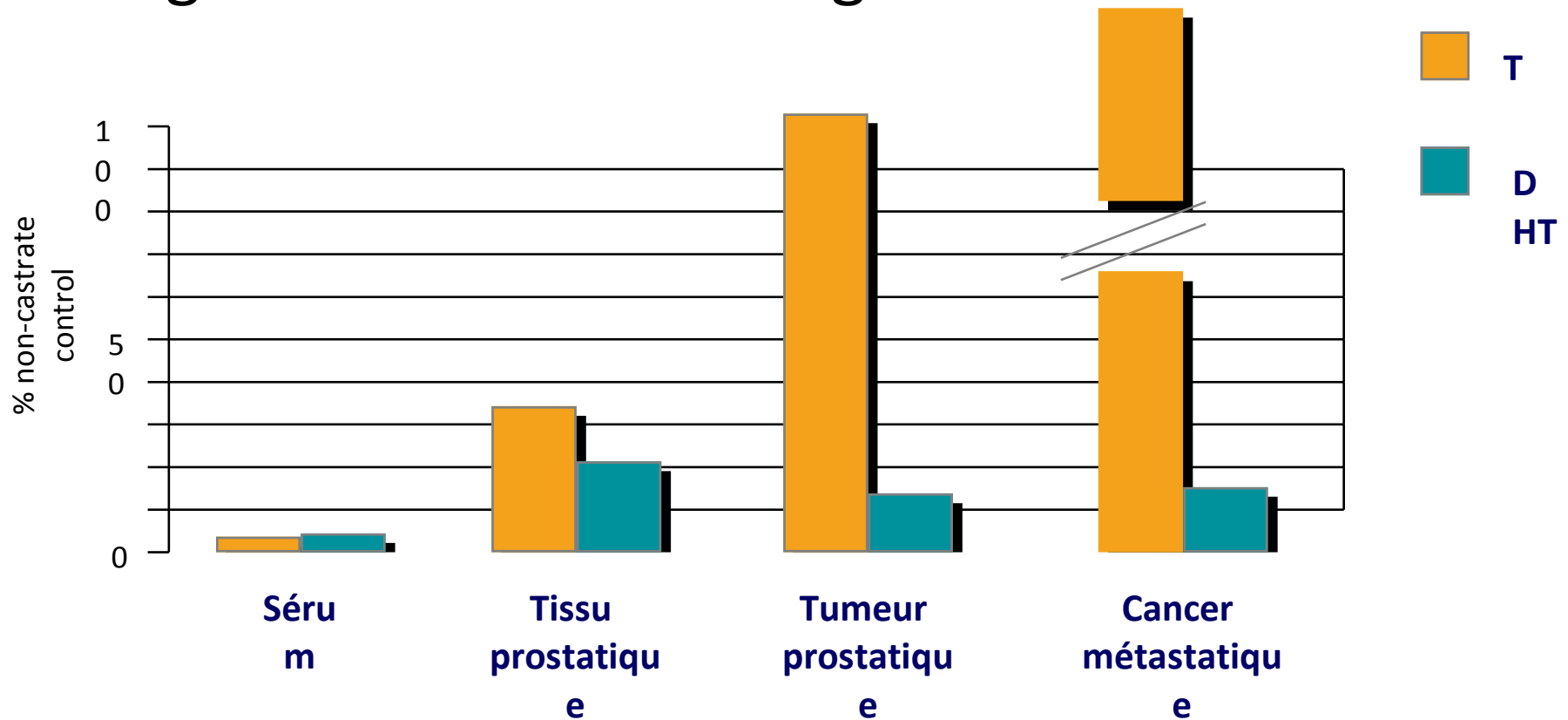
Cancer de prostate

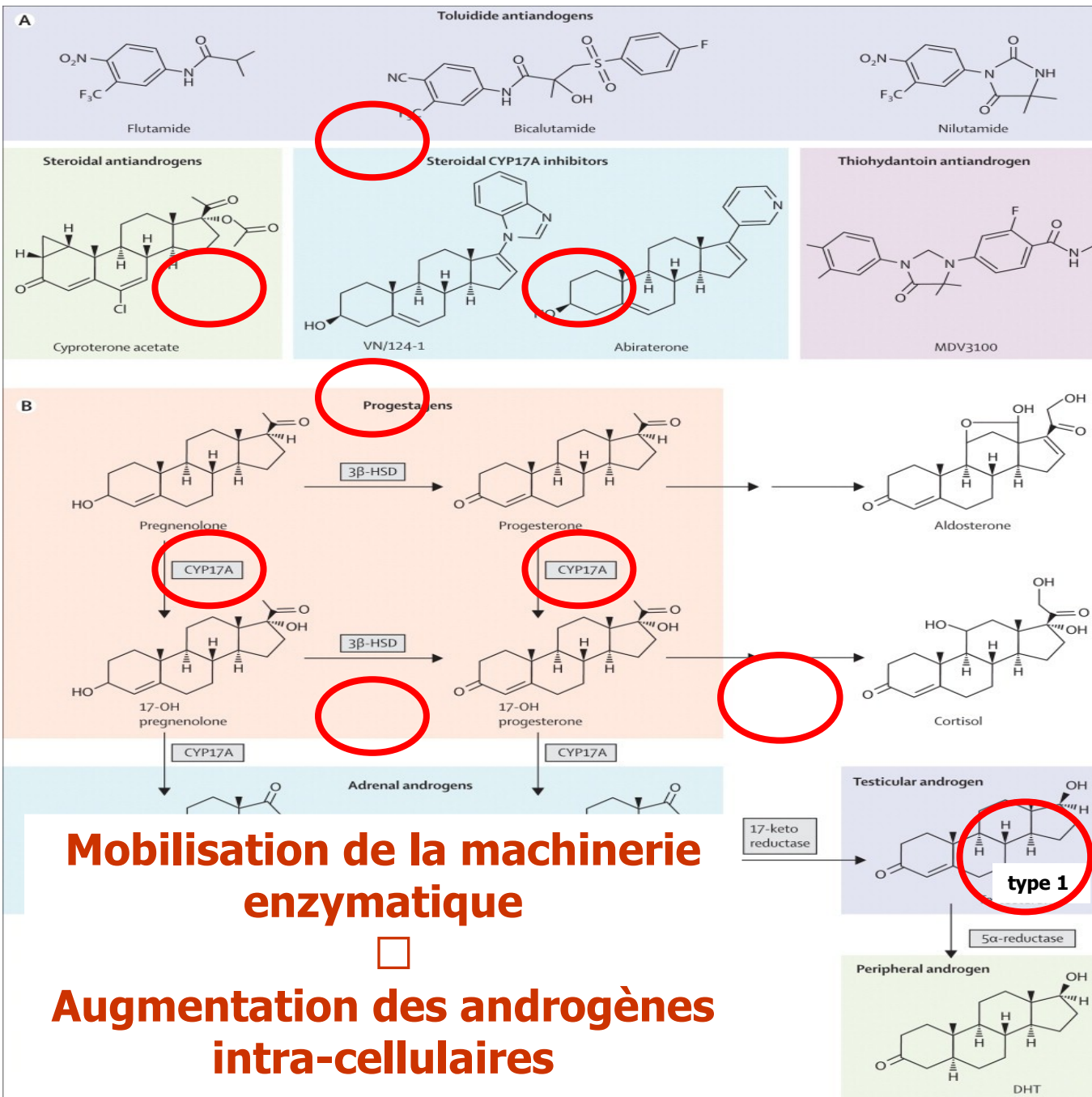
Le récepteur aux androgènes est surexprimé dans les cancers métastatiques mais pas dans les cancers primaires



Cancer de prostate résistant à la castration

- Augmentation des androgènes intracellulaires

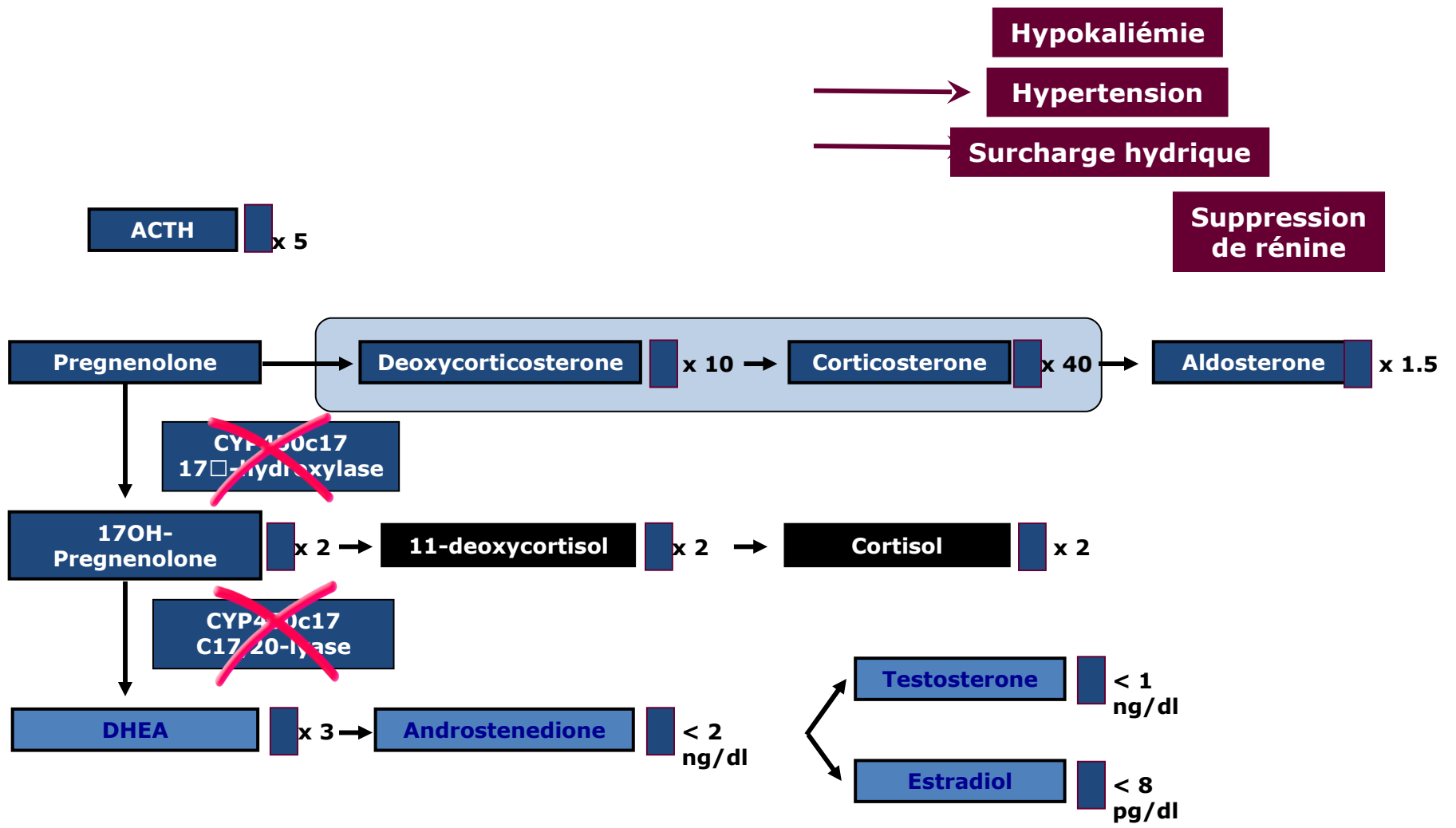




*Stanbrough,
Cancer
Res,2006:2815
Montgomery,
Cancer
Res,2008:4447*



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

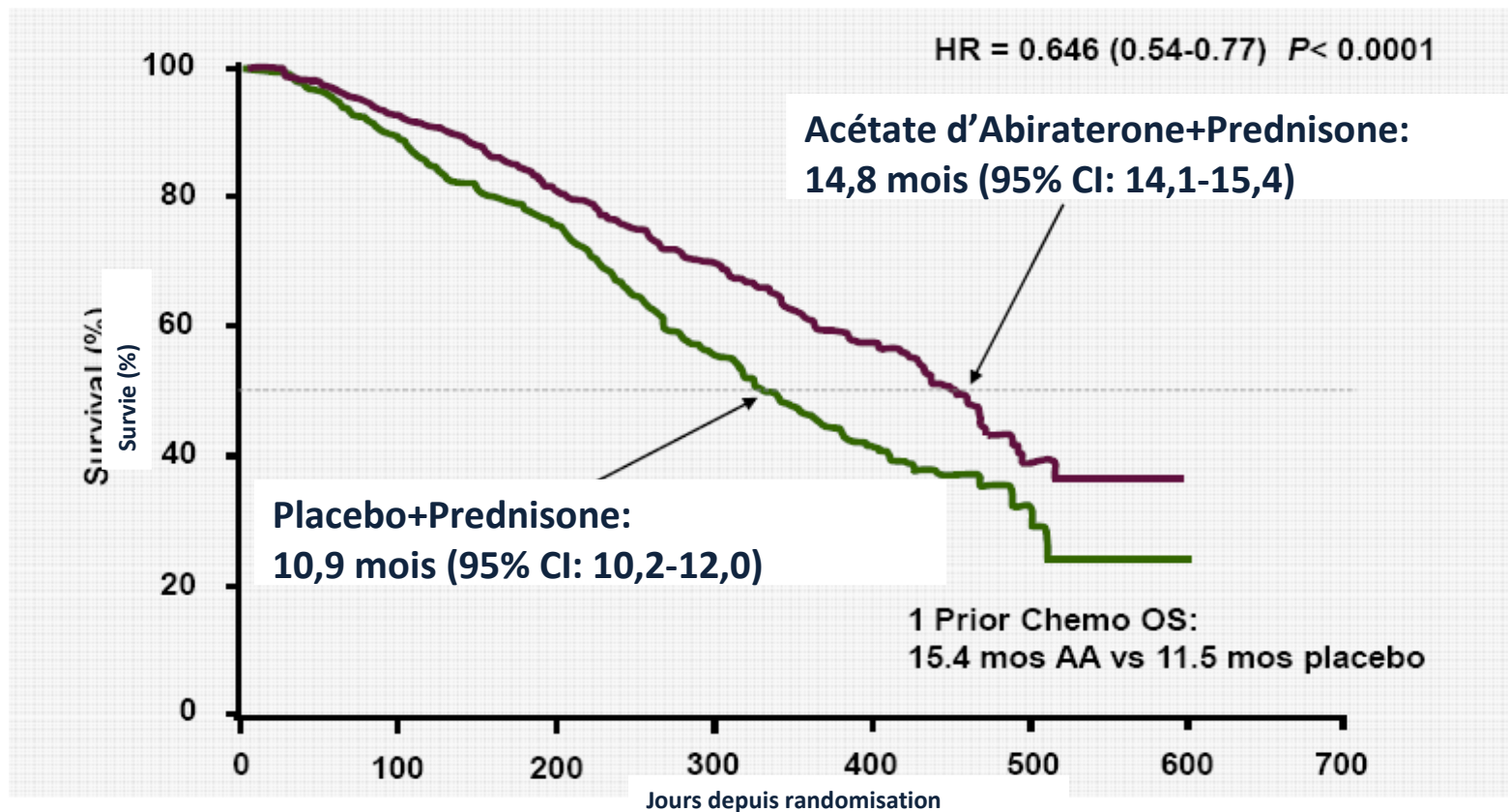
Groupe A
Abiratérone acetate 1000 mg/j
Prednisone 5 mg x 2/j

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

Stratification:

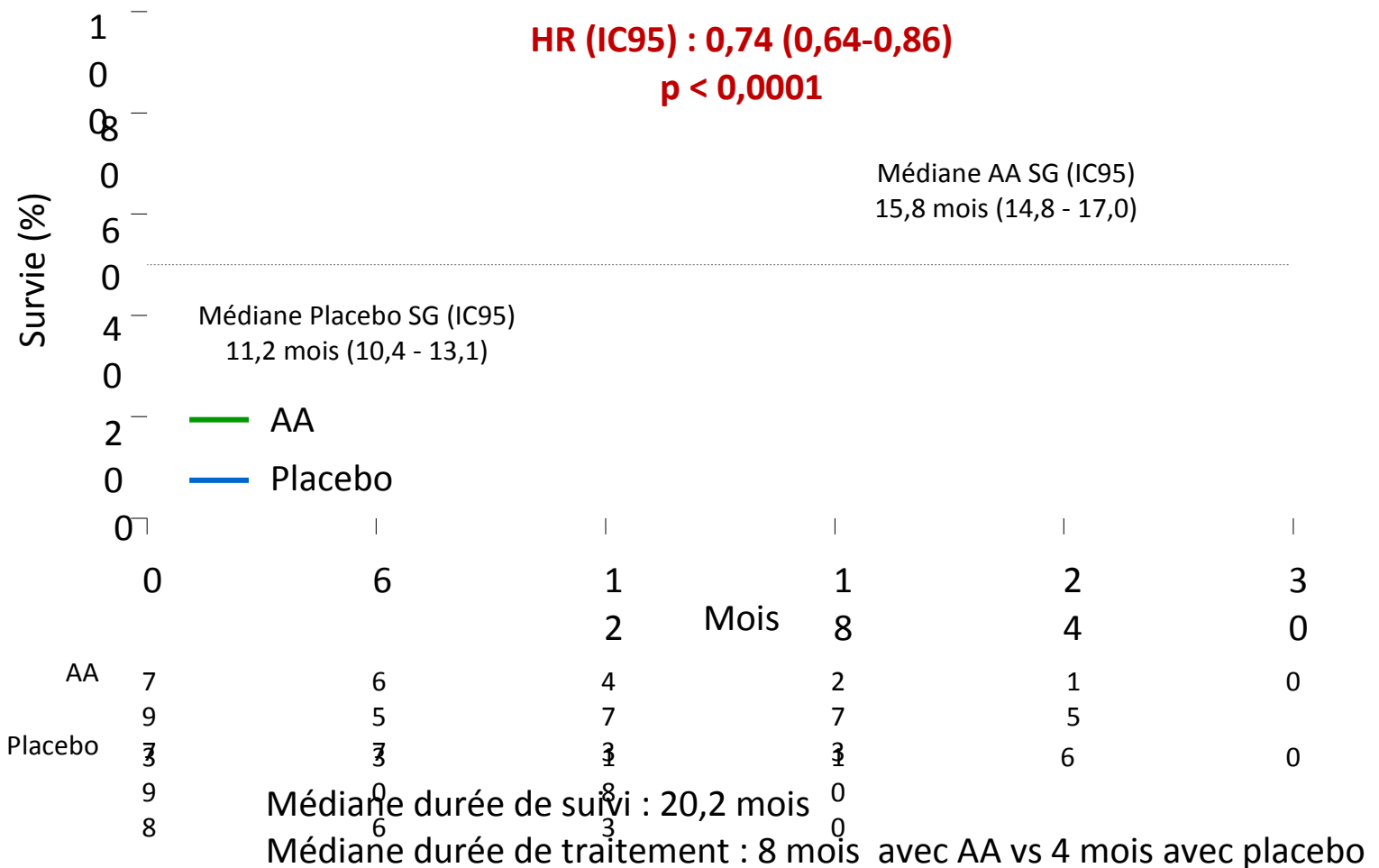
- Statut ECOG (0-1 vs. 2)
- Douleurs dans les 24 heures (formulaire BPI; 0-3 [absent] vs. 4-10 [present])
- Chimiothérapie(s) antérieure(s) (1 vs. 2)
- Critères de progression (PSA seul vs. radiographique avec ou sans progression du PSA)

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

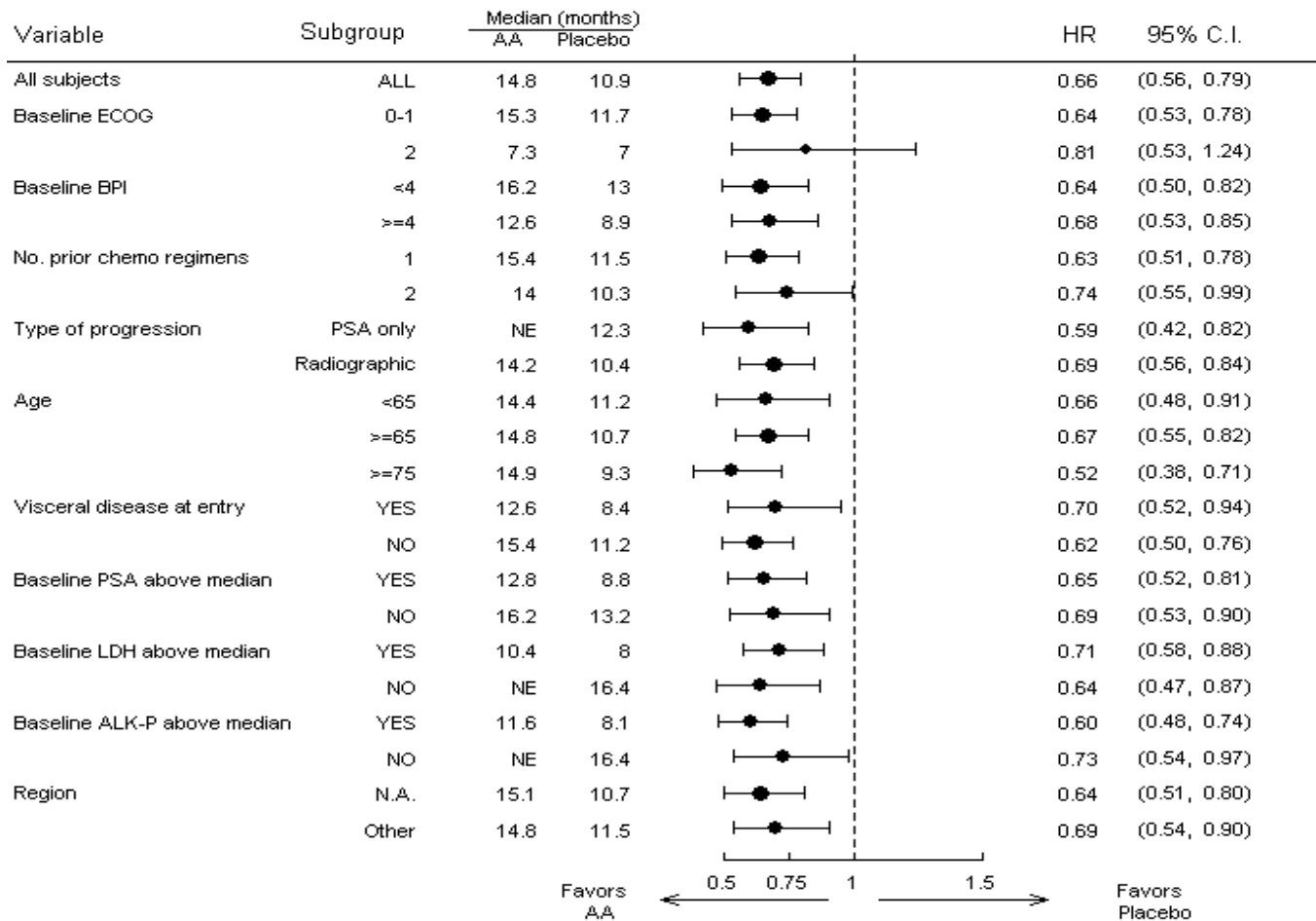


| | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|
| Abiraterone | 797 | 736 | 657 | 520 | 282 | 68 | 2 |
| Placebo | 398 | 355 | 306 | 210 | 105 | 30 | 3 |

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



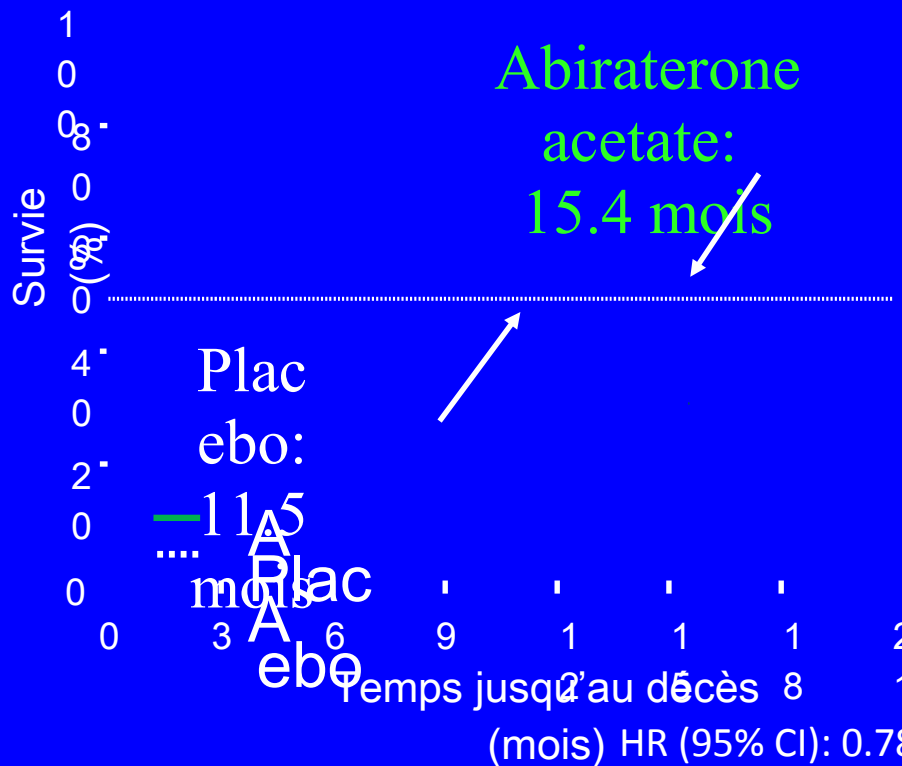
Résultat (III) : Bénéfice en survie par sous-groupe



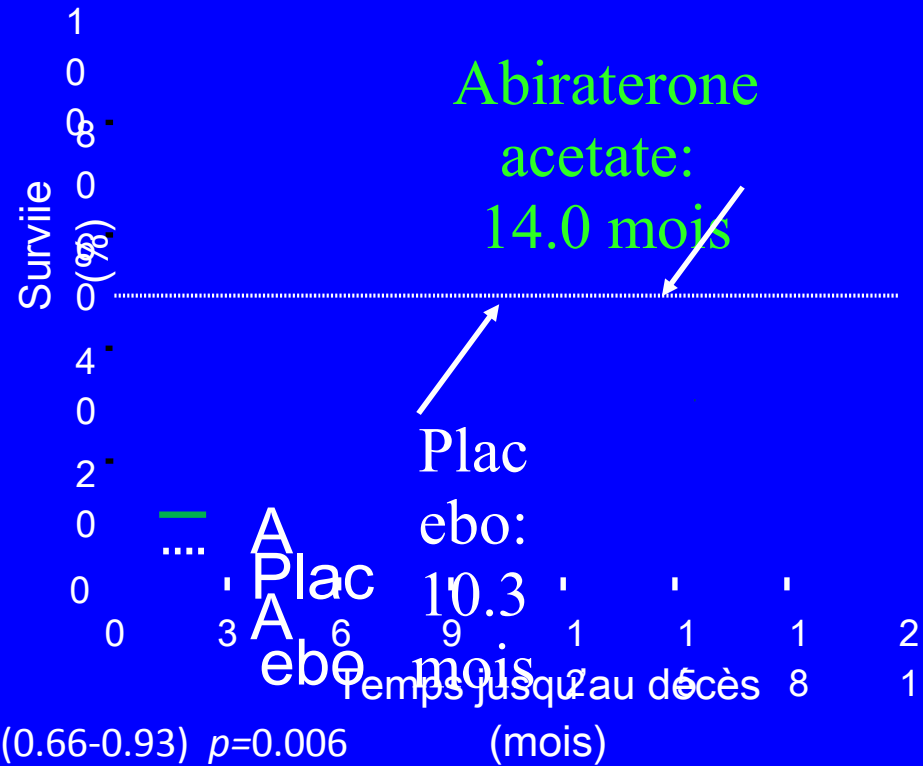
Survie en fonction des facteurs de stratification à l'état basal

Chimiothérapie antérieure

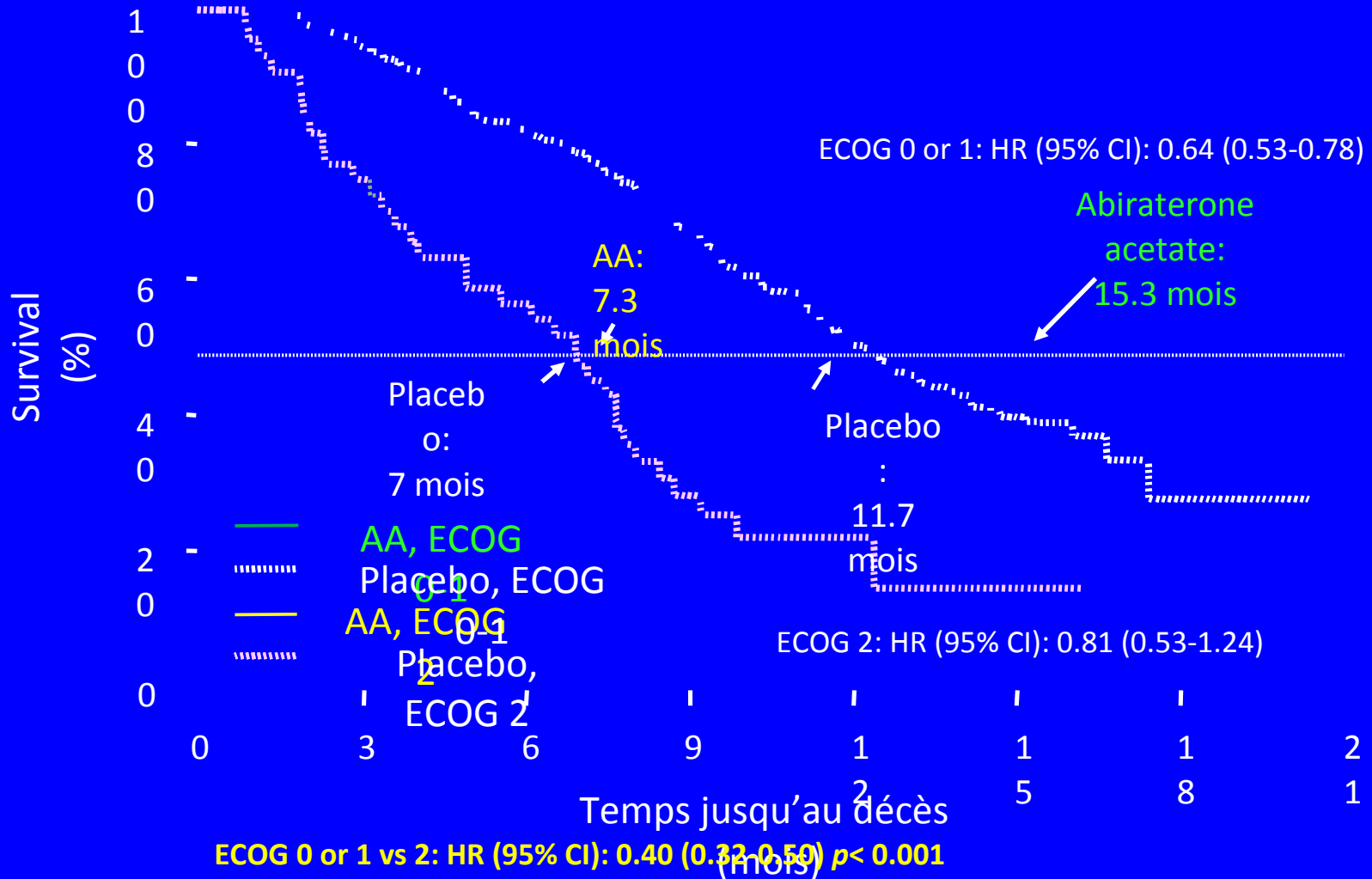
1 ligne préalable de chimiothérapie
 HR (95% CI): 0.63 (0.51-0.78)



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



Survie en fonction des facteurs de stratification à l'état basal : ECOG status 0-1 vs 2

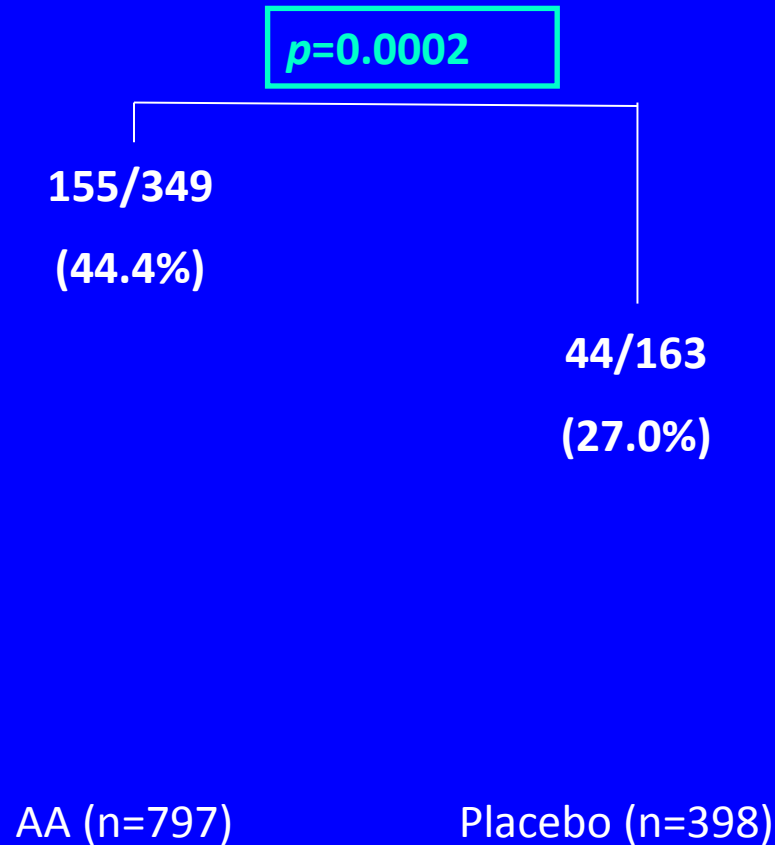


Etude COU-AA-301. Bénéfice en survie globale en fonction de l'âge

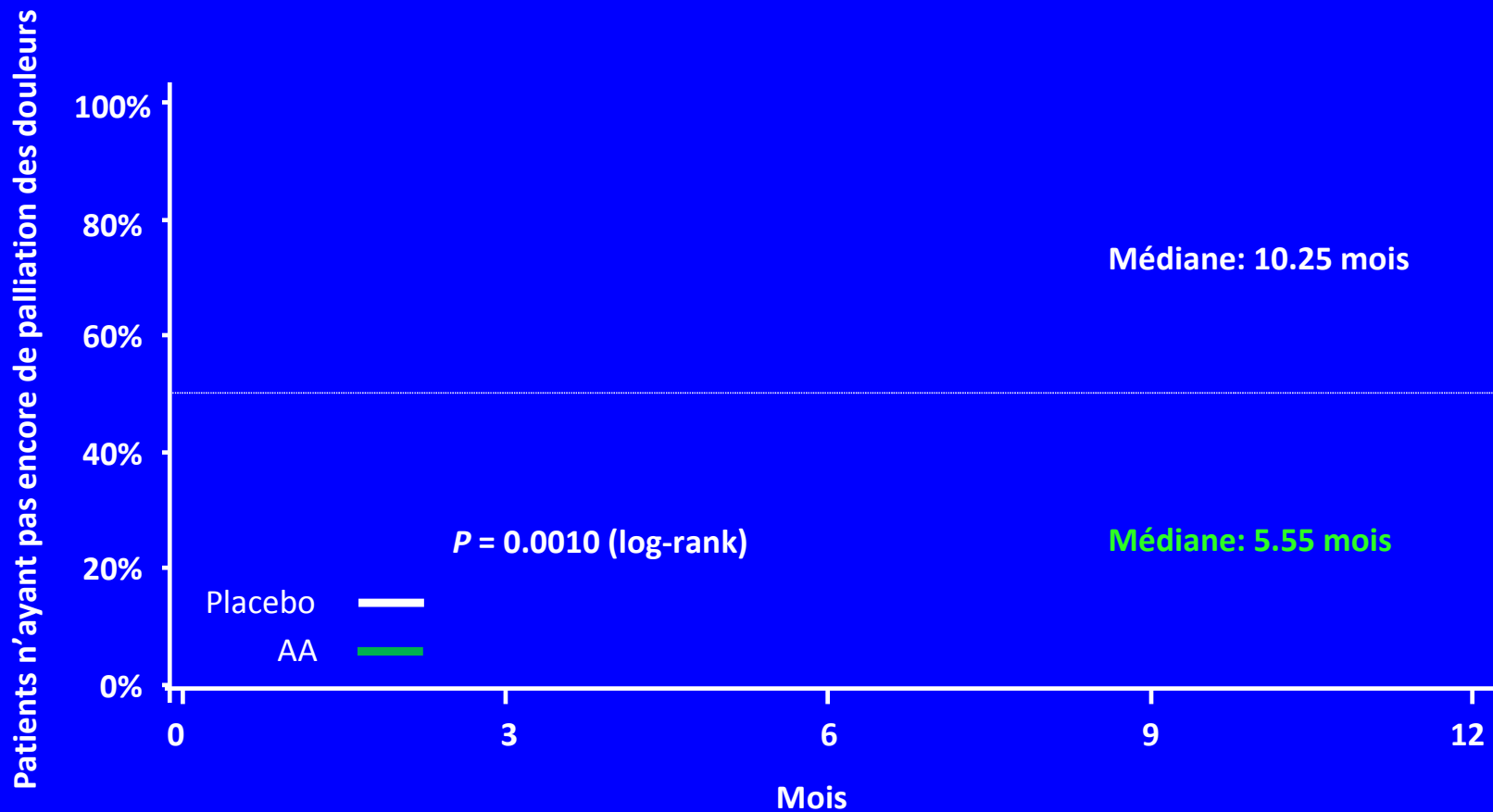
Résultats : objectifs secondaires

| | 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 |
| rPFS (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



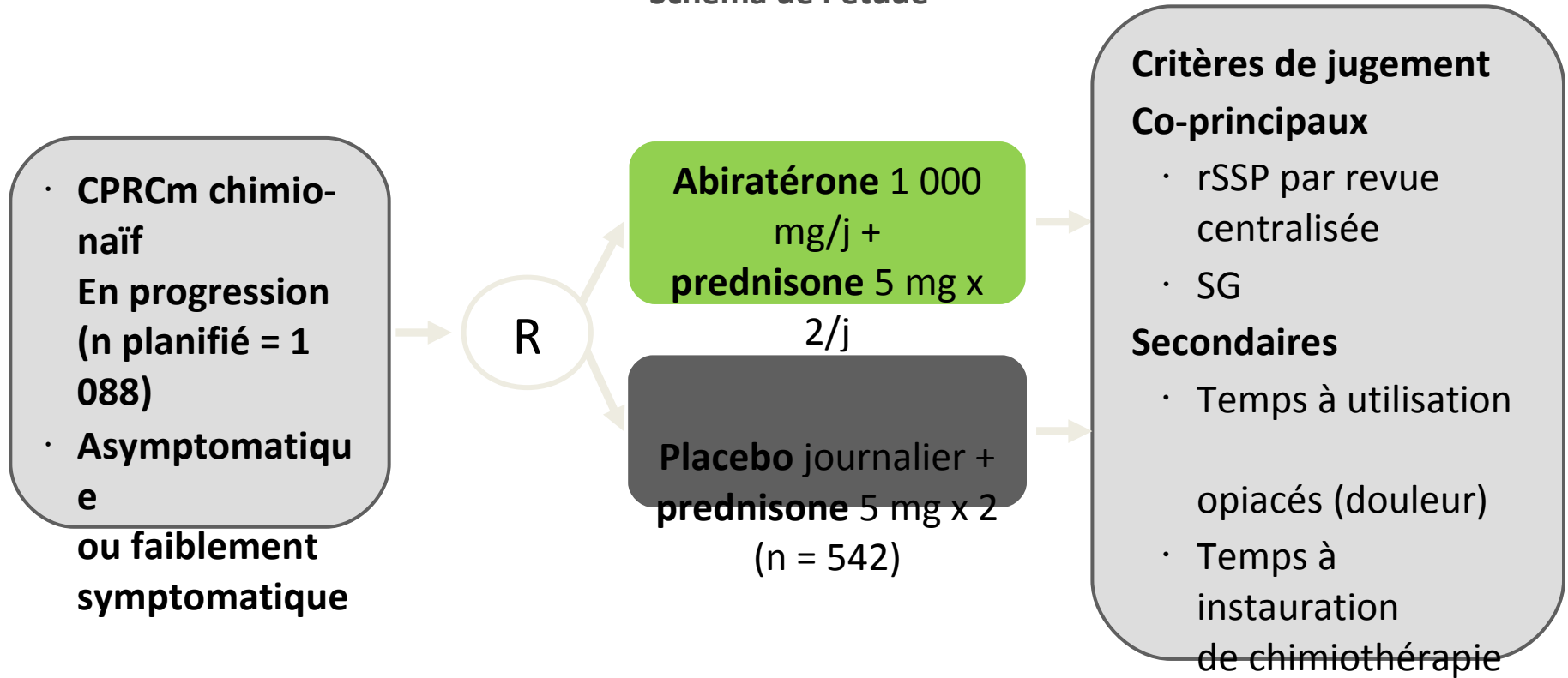
Basée sur *BPI worst-pain item*

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



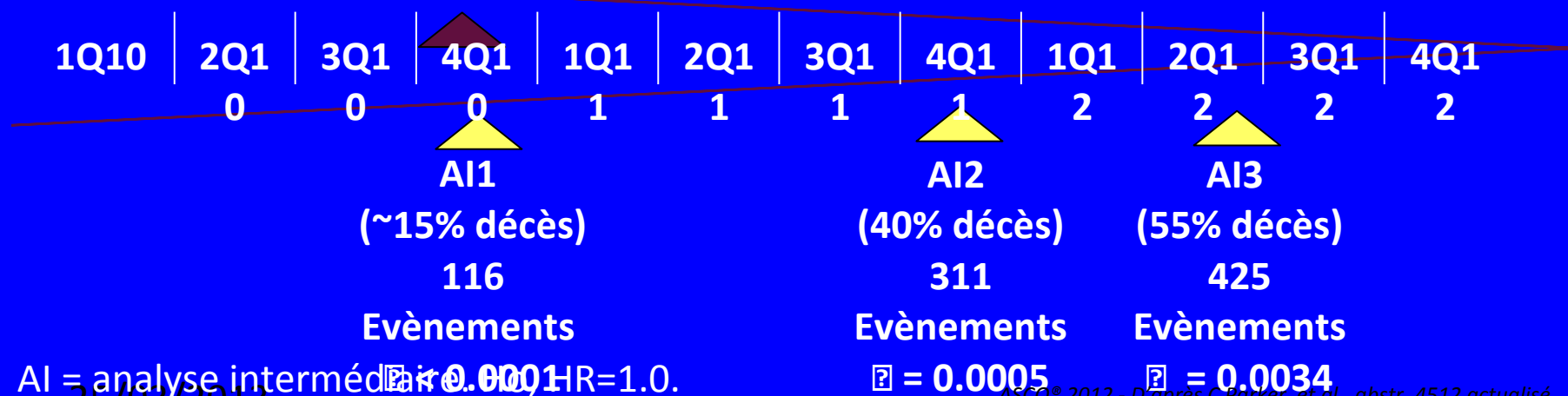
- Étude de phase III multicentrique, randomisée, double-aveugle versus placebo conduite dans 151 sites de 12 pays ; États-Unis, Europe, Australie, Canada
- Stratification par *performance status* ECOG 0 versus 1

25/03/2013

COU-AA-302 Plan Statistique

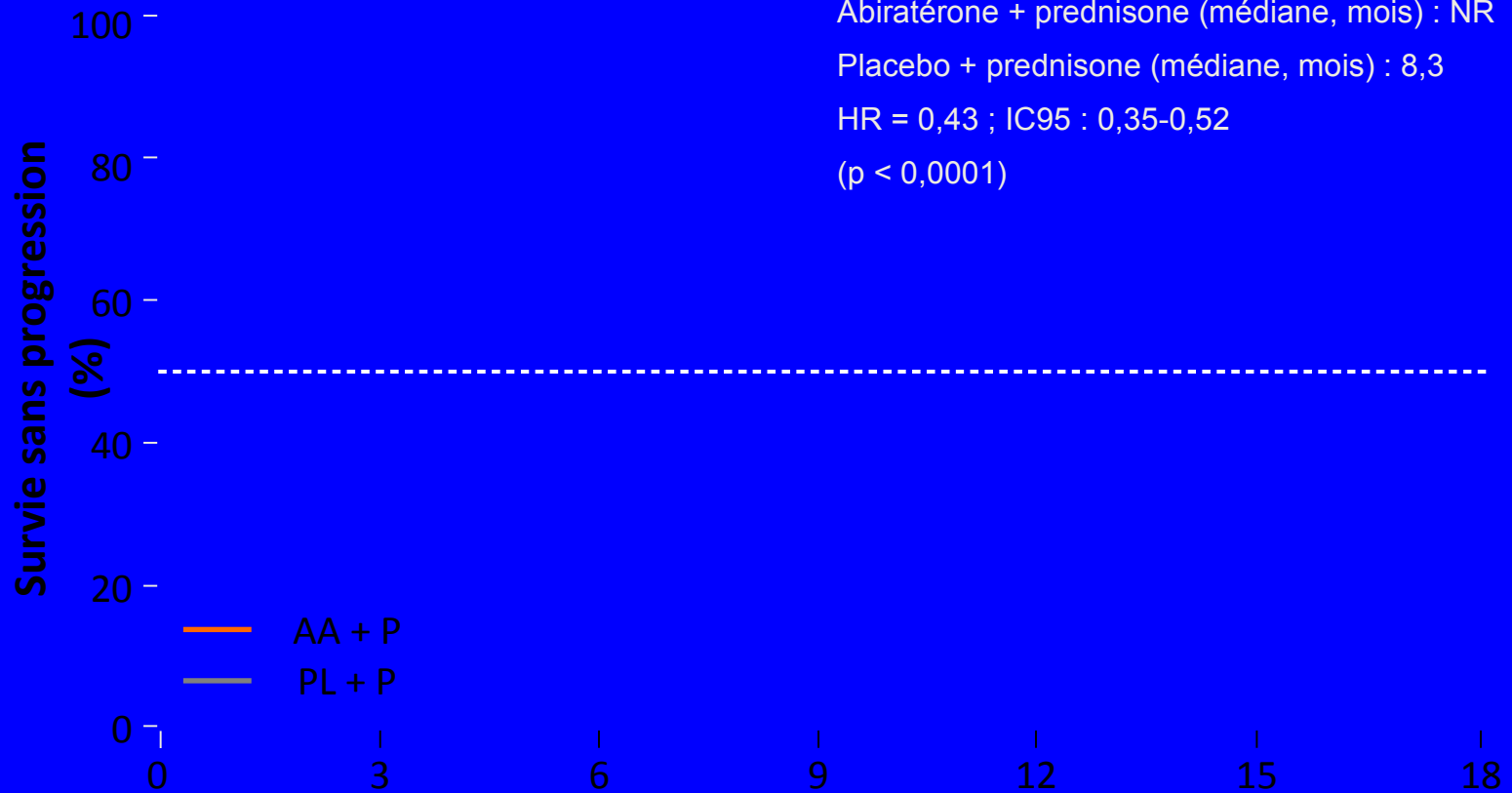
| Hypothèses | rSSP | SG |
|---------------------|------|------|
| α | 0.01 | 0.04 |
| Puissance | 91% | 85% |
| HR | 0.67 | 0.80 |
| Evènements attendus | 378 | 773 |

Analyse planifiée de la SG



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 2010
 25/03/2013

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

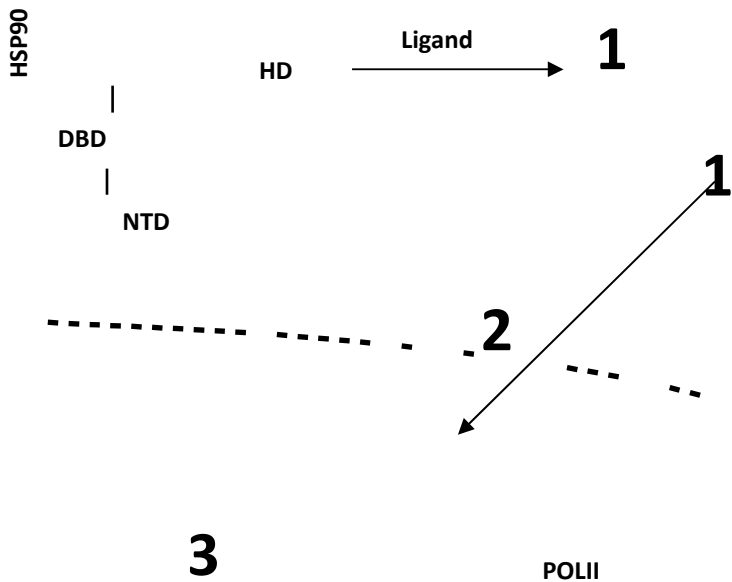
Amélioration statistiquement significative de tous les critères de jugement secondaires

| | 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 | - |

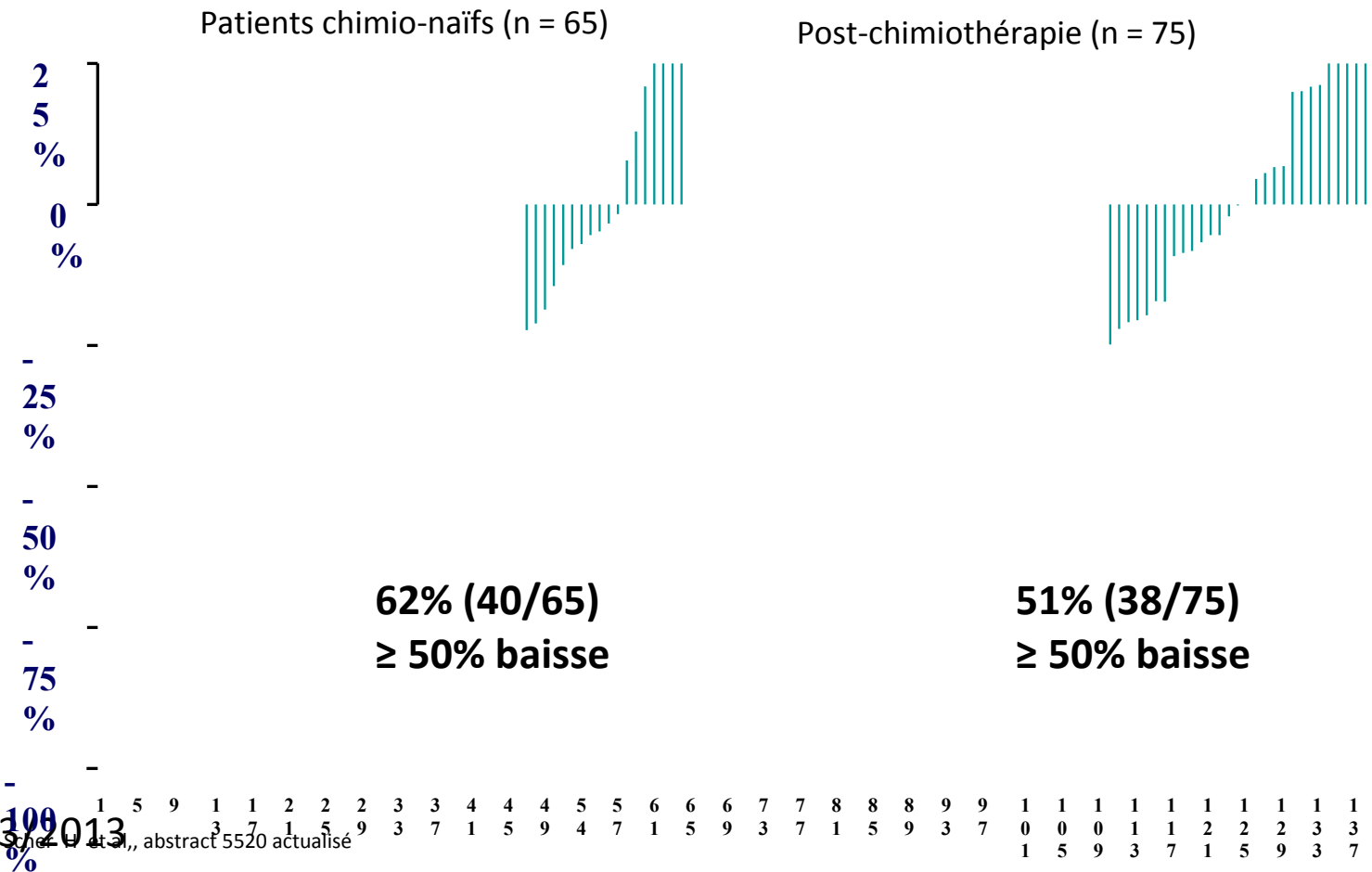


25/03/2013

MDV3100

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

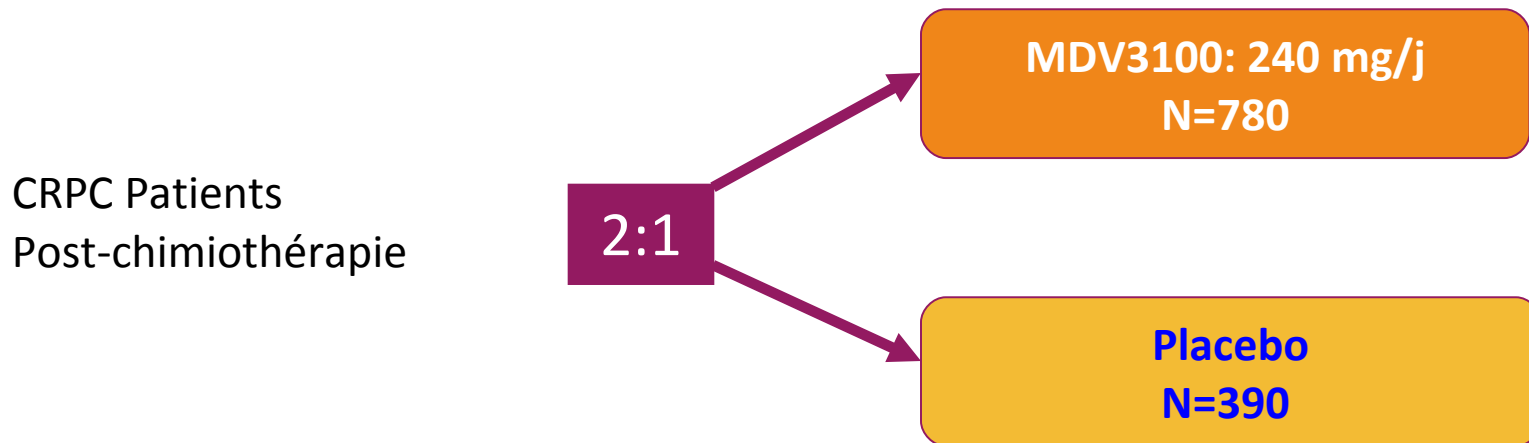
« Waterfall Plot » de la baisse maximale du PSA/ baseline



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

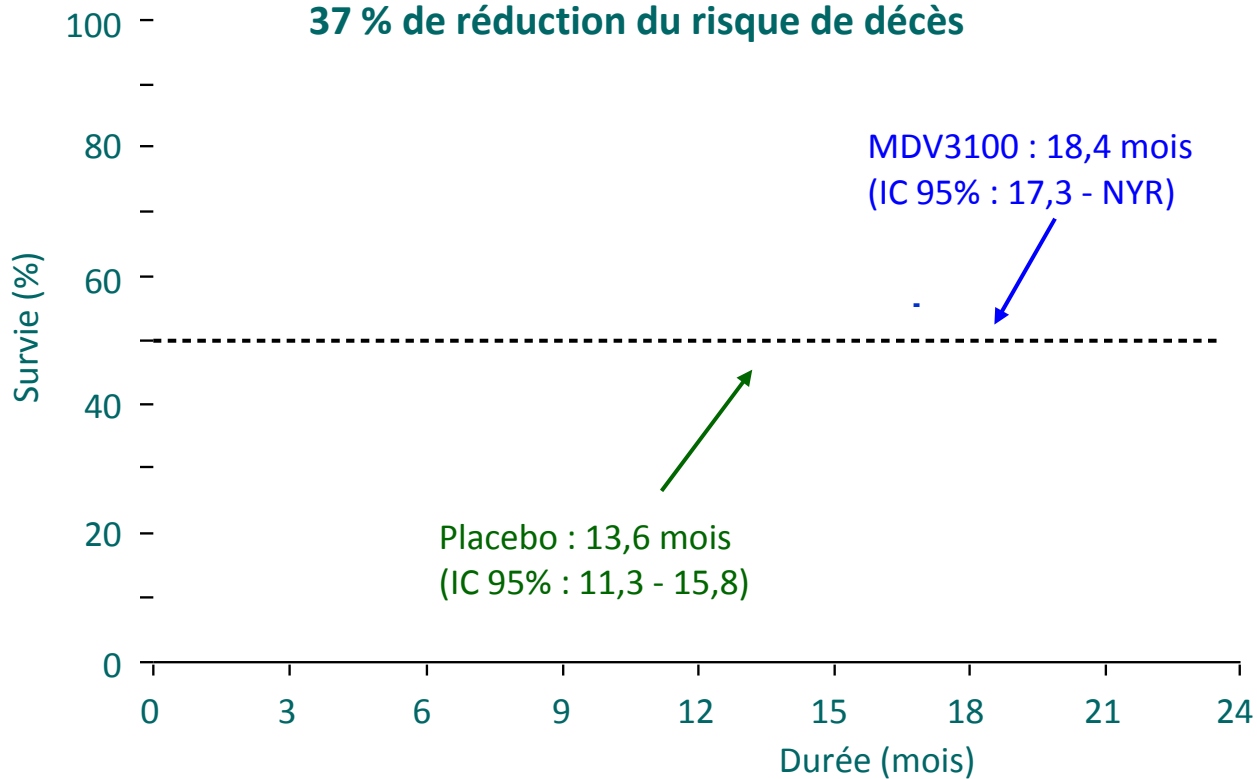
- principal : survie globale (25% d'amélioration de 12 à 15 mois)
- Biomarqueurs: cellules circulantes, profiling avec le pronostic

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

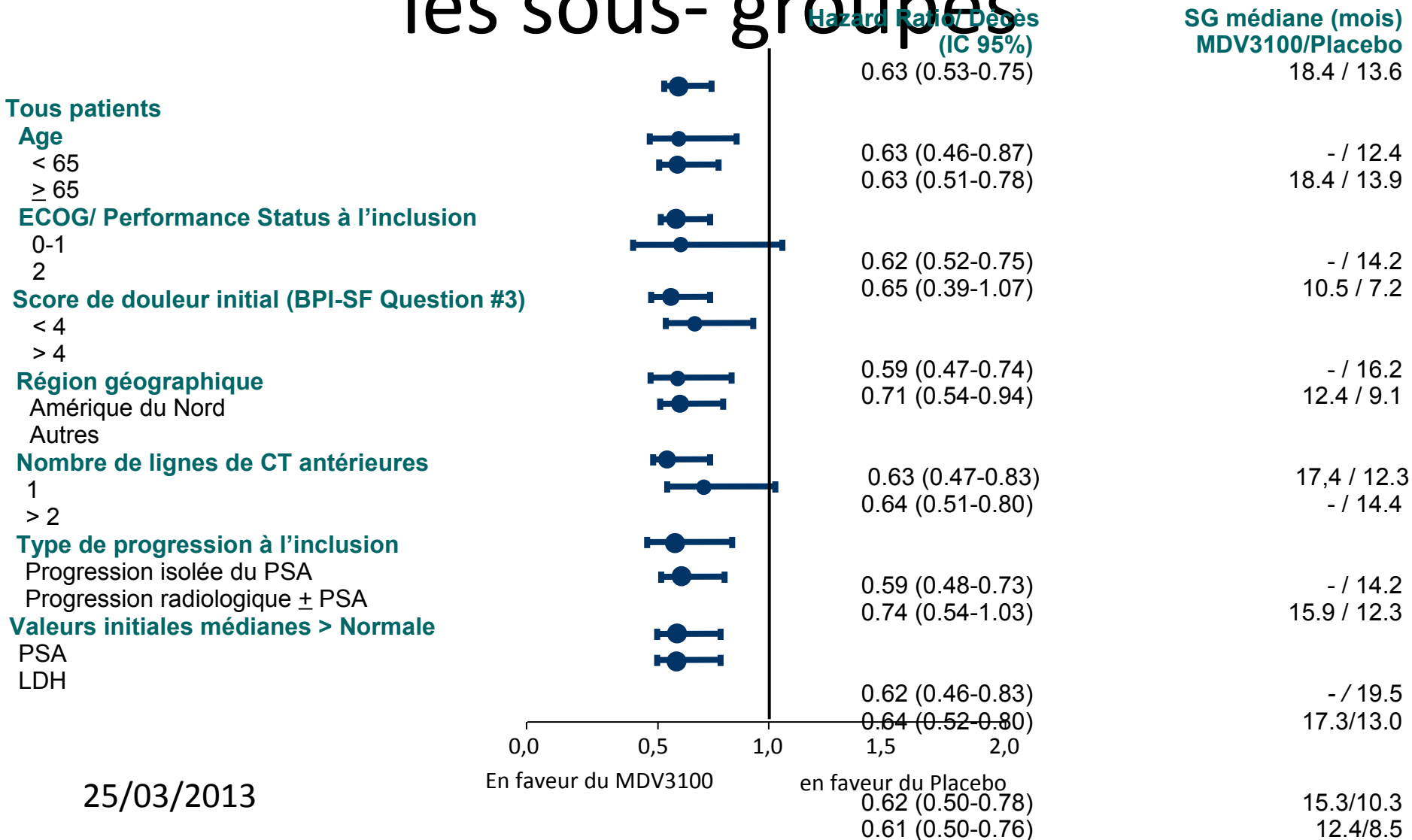


| | | | | | | | | | |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---|---|
| MDV3100 | 800 | 775 | 701 | 627 | 400 | 211 | 72 | 7 | 0 |
| Placebo | 399 | 376 | 317 | 263 | 167 | 81 | 33 | 3 | 0 |

(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% |

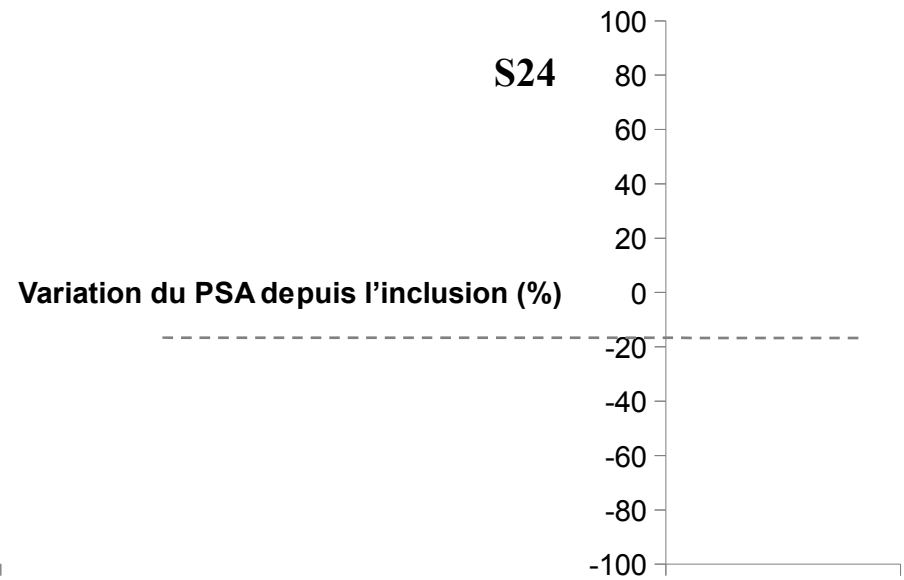
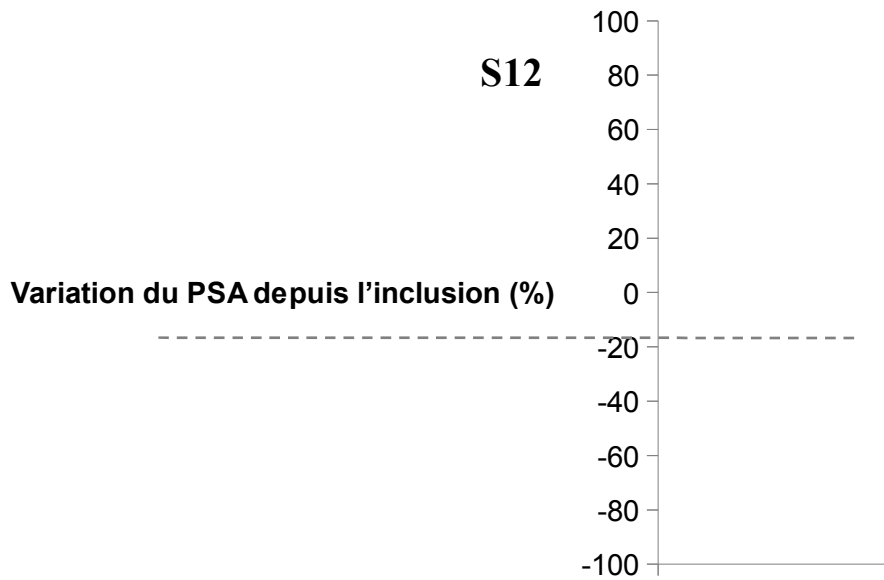
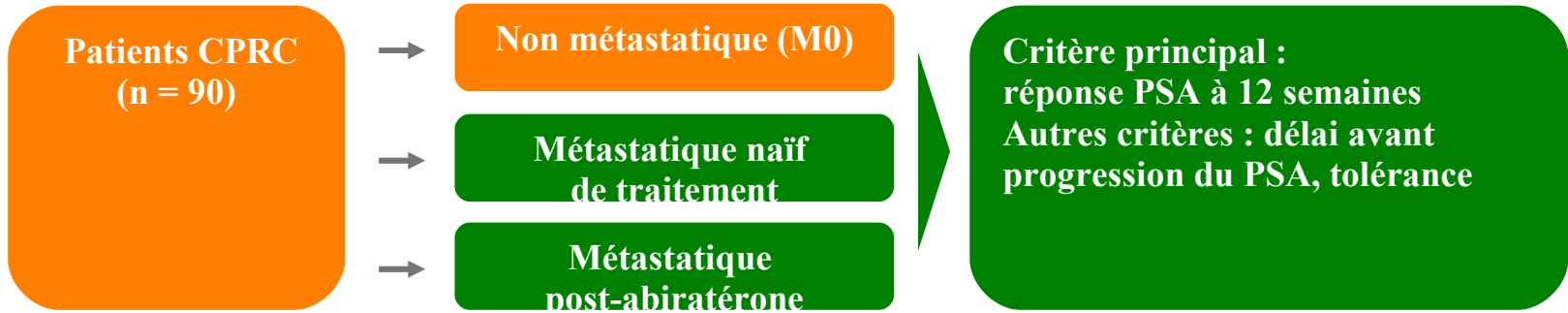
Bon profil de tolérance du MDV 3100

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:

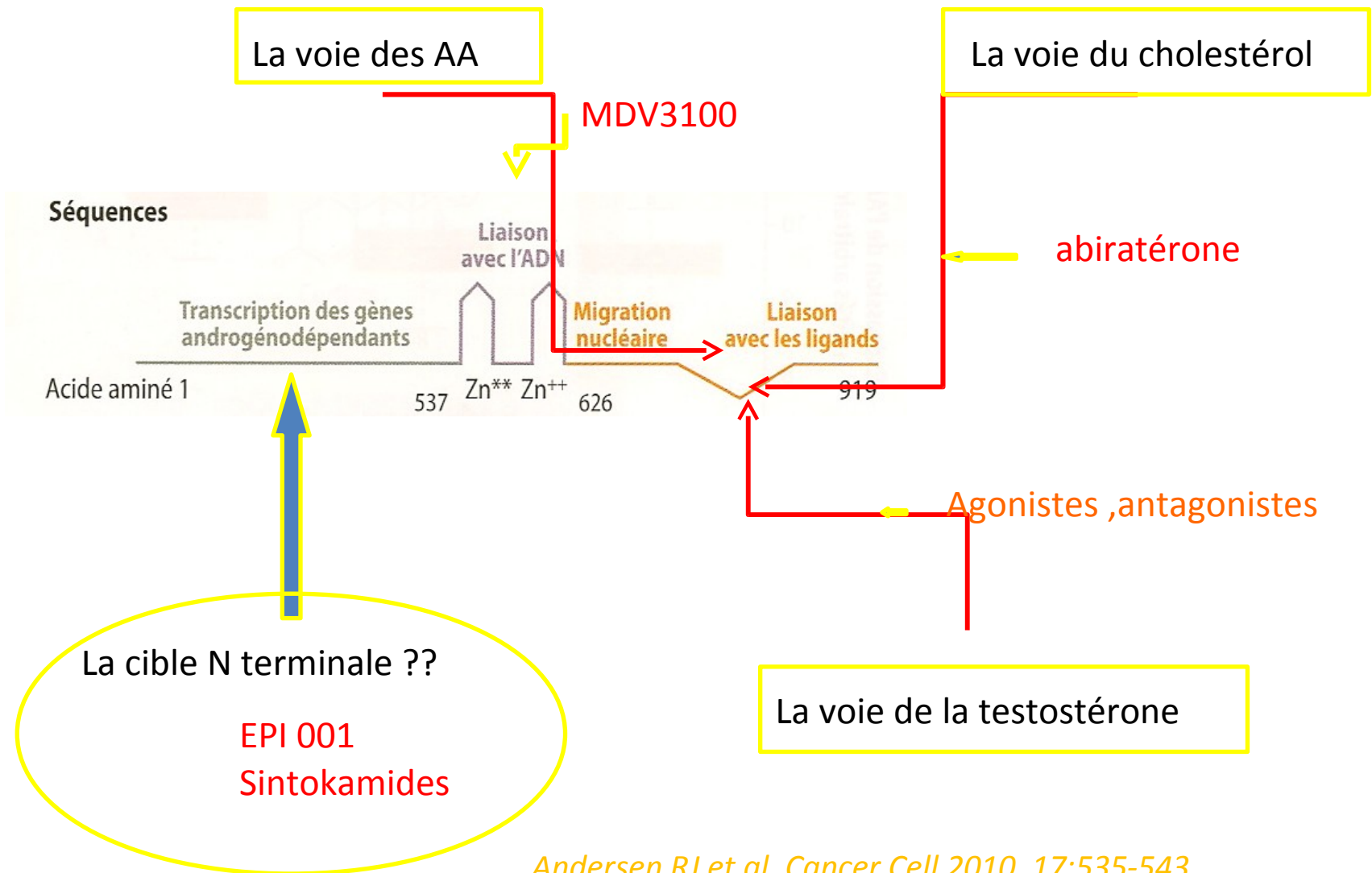
la voie des facteurs de croissance

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



25/03/2013

Andersen RJ et al, Cancer Cell 2010, 17:535-543

Associations traitements ciblés avec le docetaxel

The CRPC Drug Graveyard

ZD4054

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

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

Oblimersen

GVAX

Calcitriol

Lenalidomide

Atrasentan

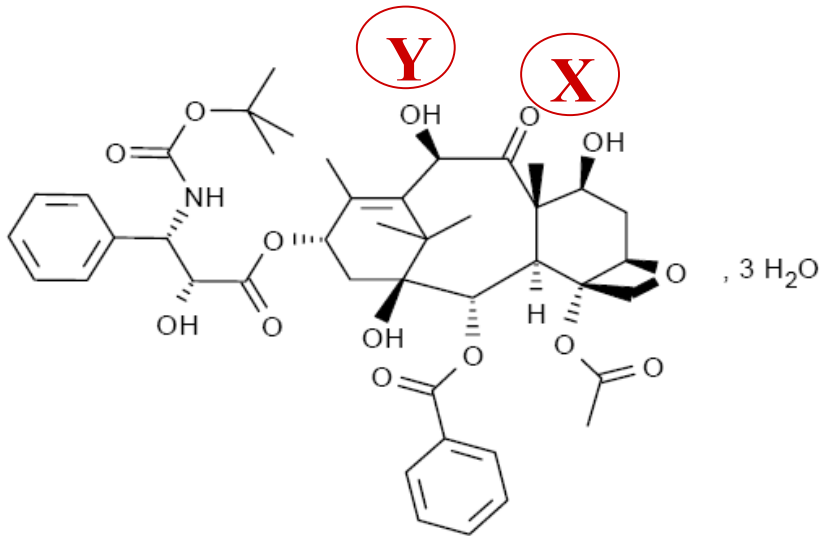
Aflibercept

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

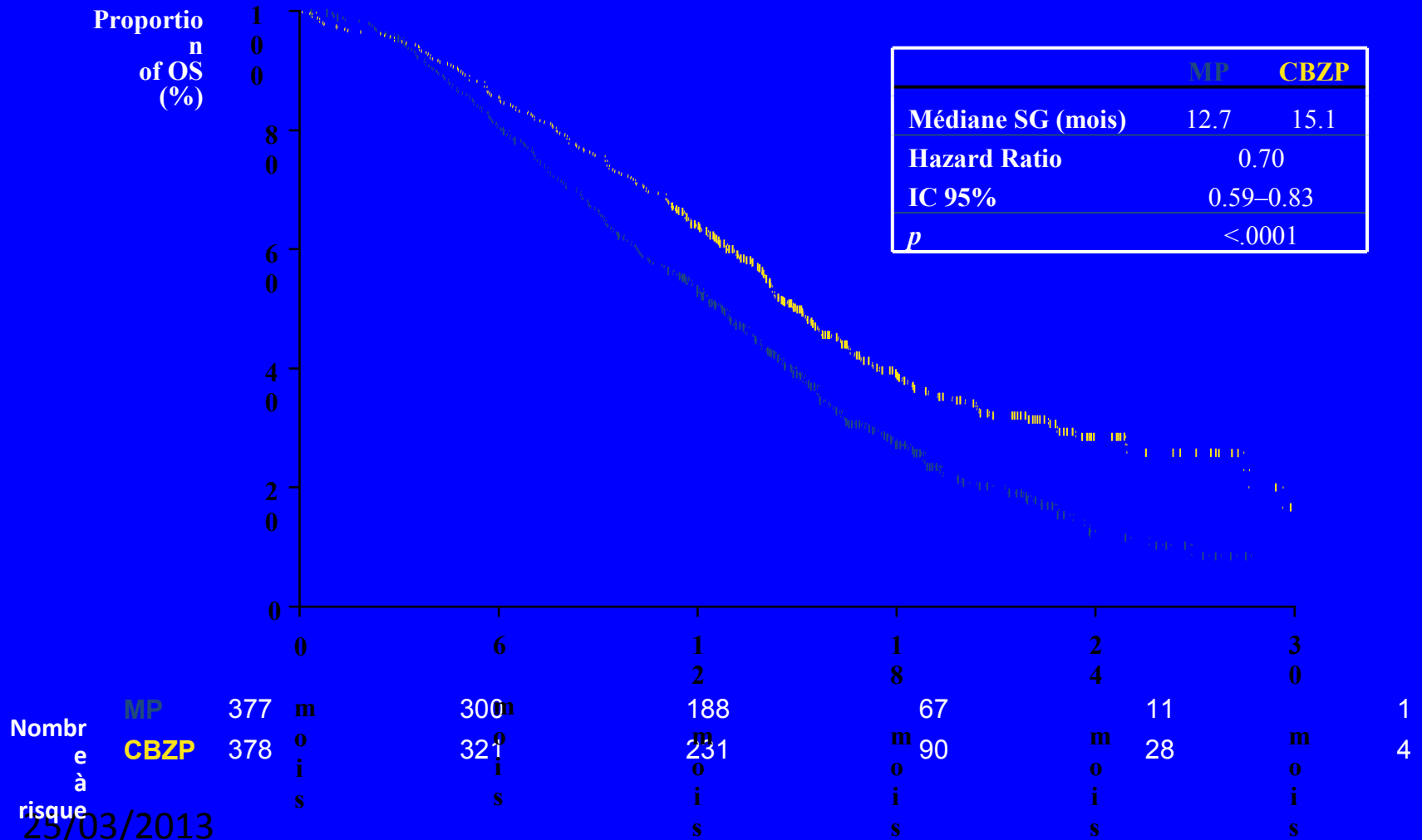
**Patients avec mCRPC en progression
durant et après traitement de
chimiothérapie à base de docetaxel
(N=755)**

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

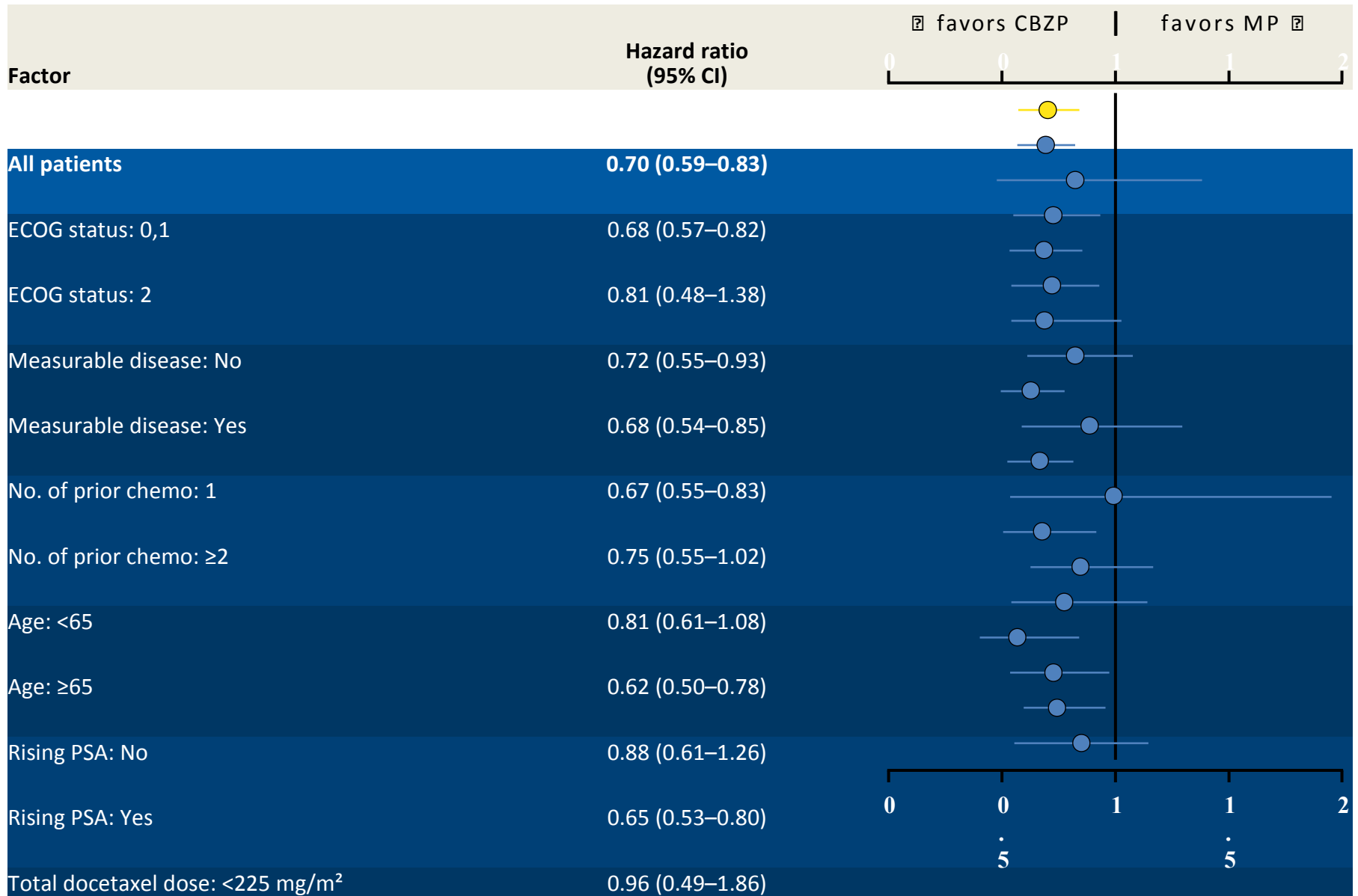
**mitoxantrone 12 mg/m² / 3
sem**
+ prednisone pour 10 cycles
(n=377)

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 ≥ 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

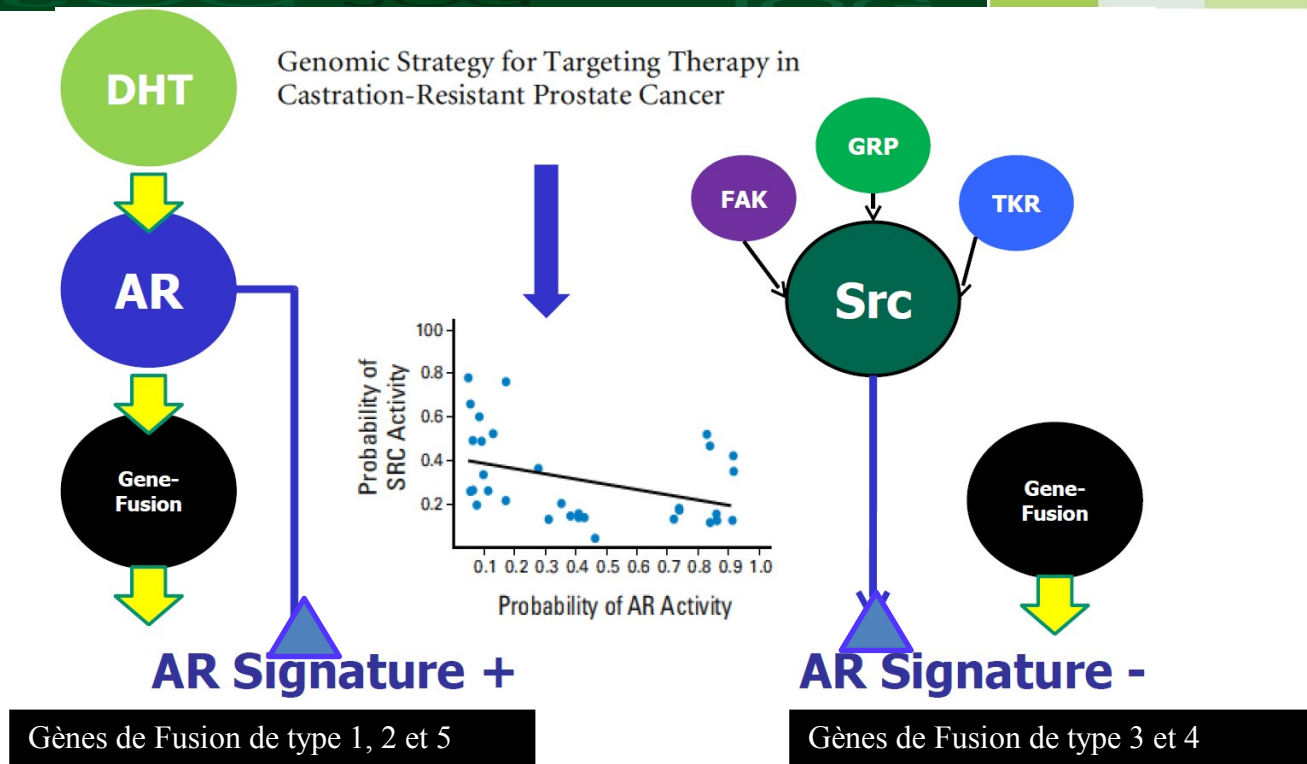
- Le cabazitaxel a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale comparé à la mitoxantrone chez des patients pré-traités par docetaxel
 - 15.1 mois vs 12.7 mois
 - Bénéfice quel que soit le sous-groupe
- Son profil de tolérance est prévisible et “manageable”

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

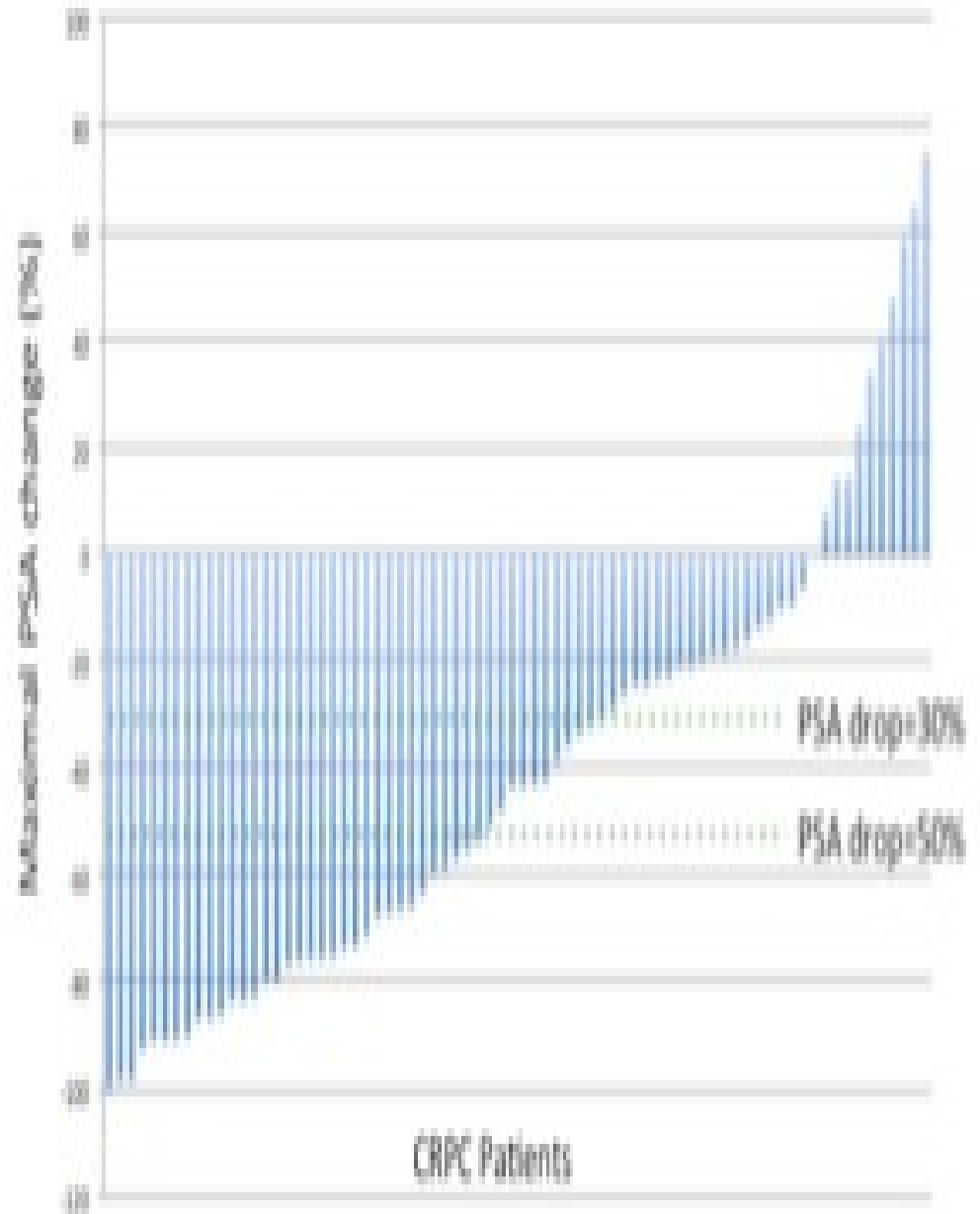
**Chimiothérapie (Docétaxel puis Cabazitaxel)
Thérapie ciblée (ciblage des Récepteurs des Tyrosines Kinase, des Récepteurs couplés aux**

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

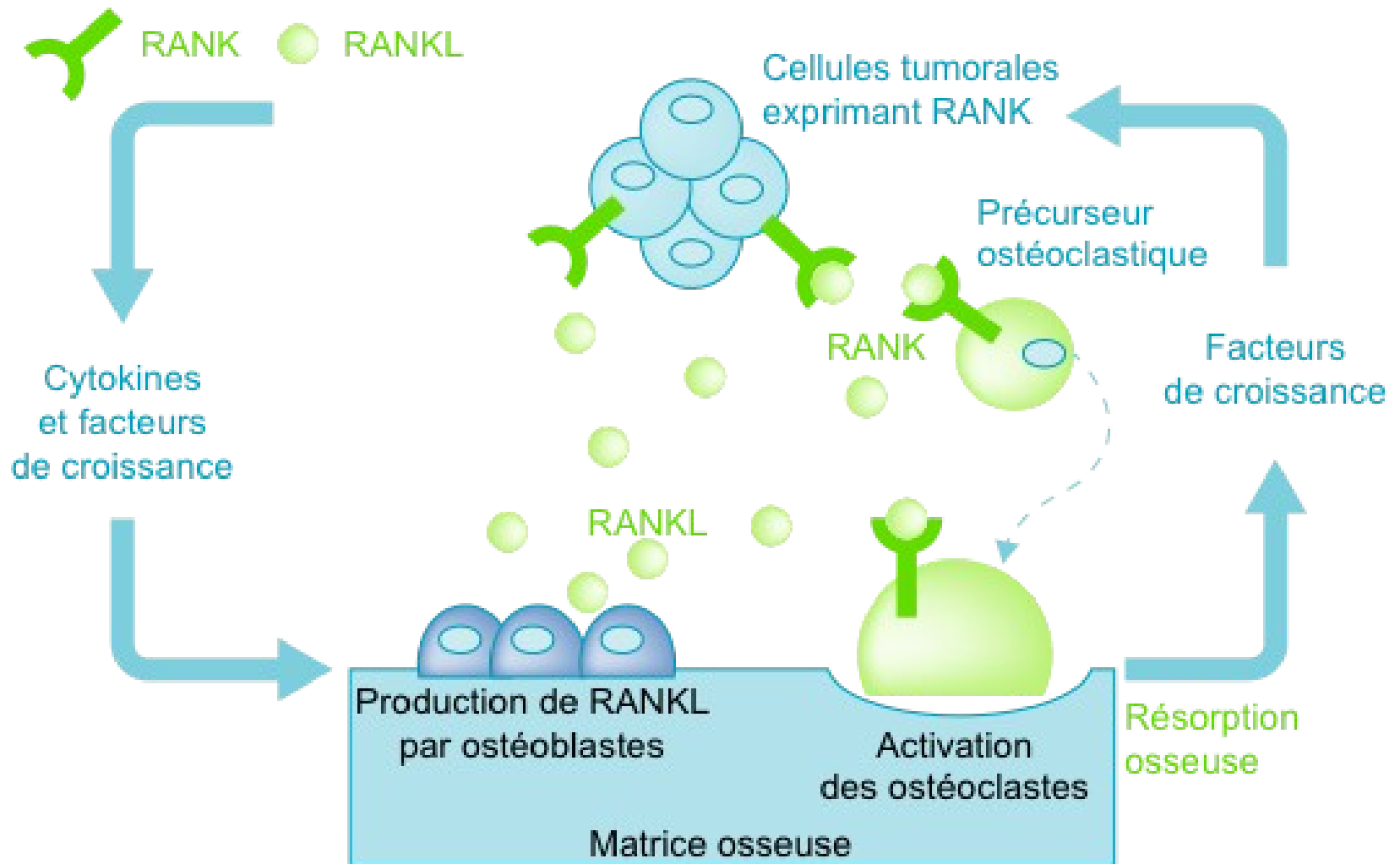
Pour le ciblage de l'os

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

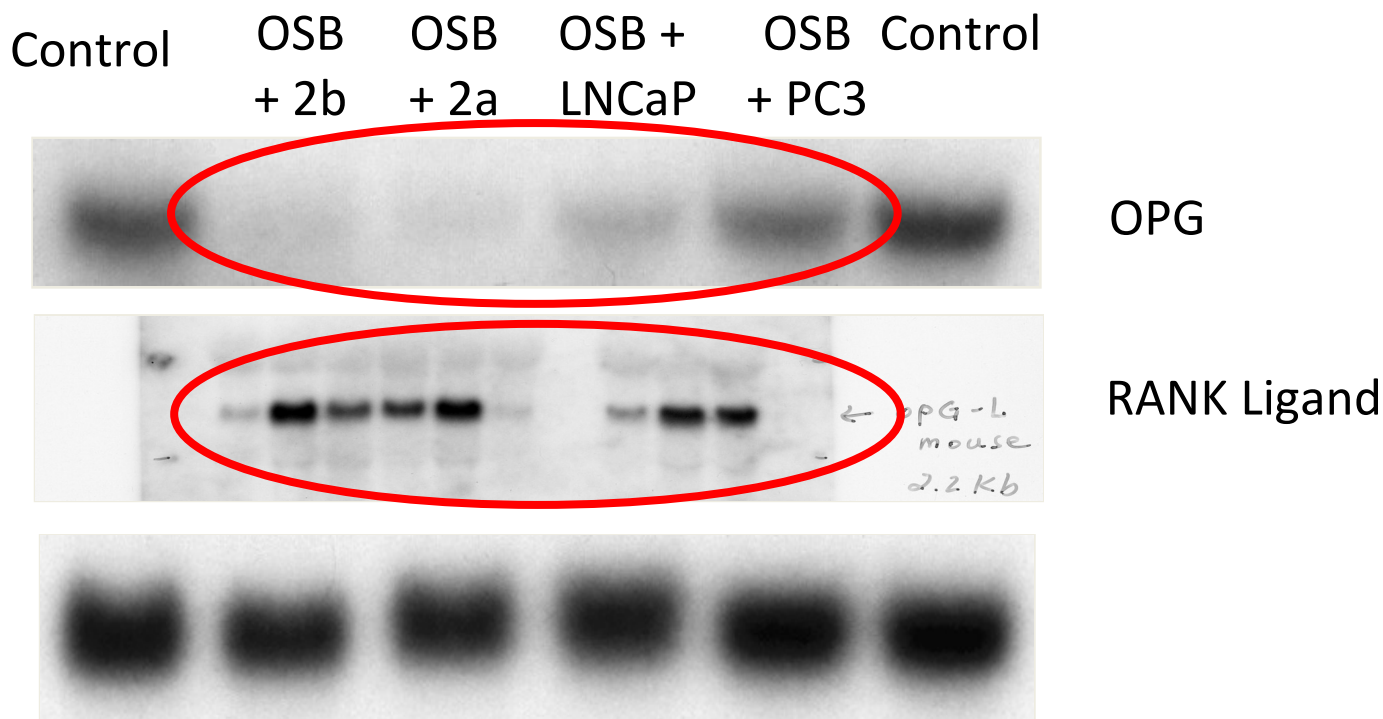
25/03/2013

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

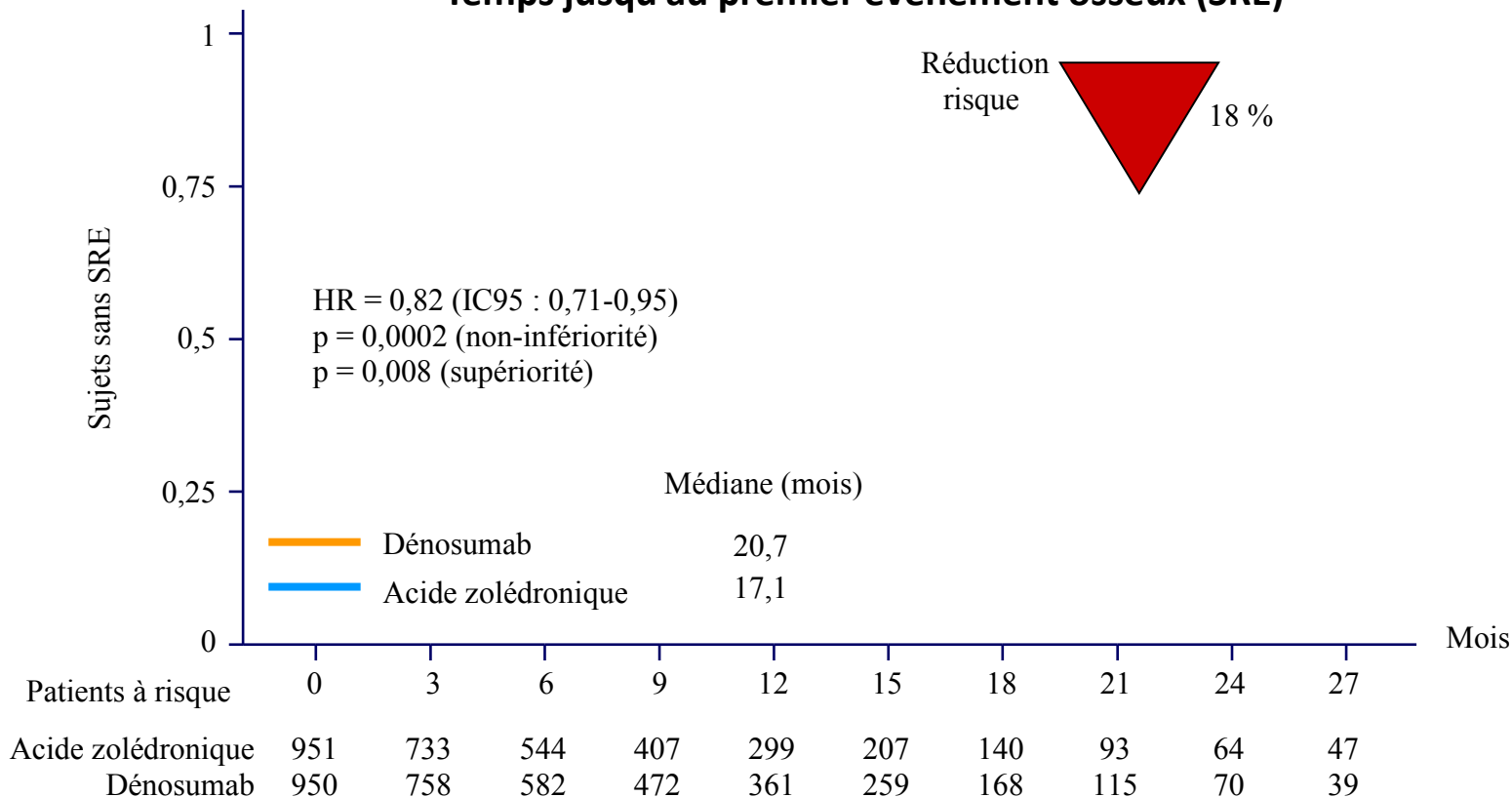
*Dose ajustée à la clairance de la créatinine initiale et pour les doses suivantes à la créatininémie
Pas d'ajustement de dose sous-cutanée en fonction de l'élévation de la créatininémie

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)

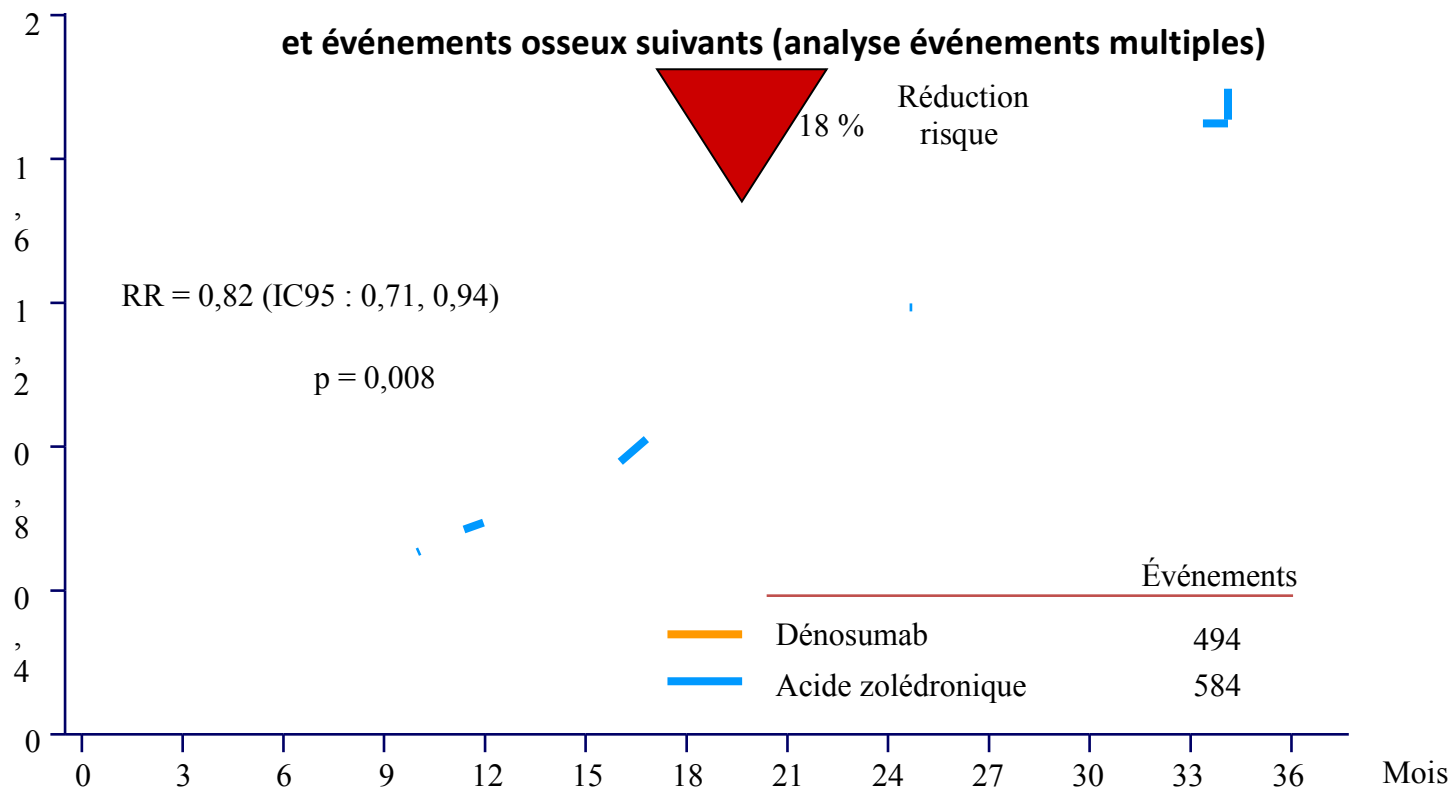


Dénosumab vs Acide Zolédronique

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

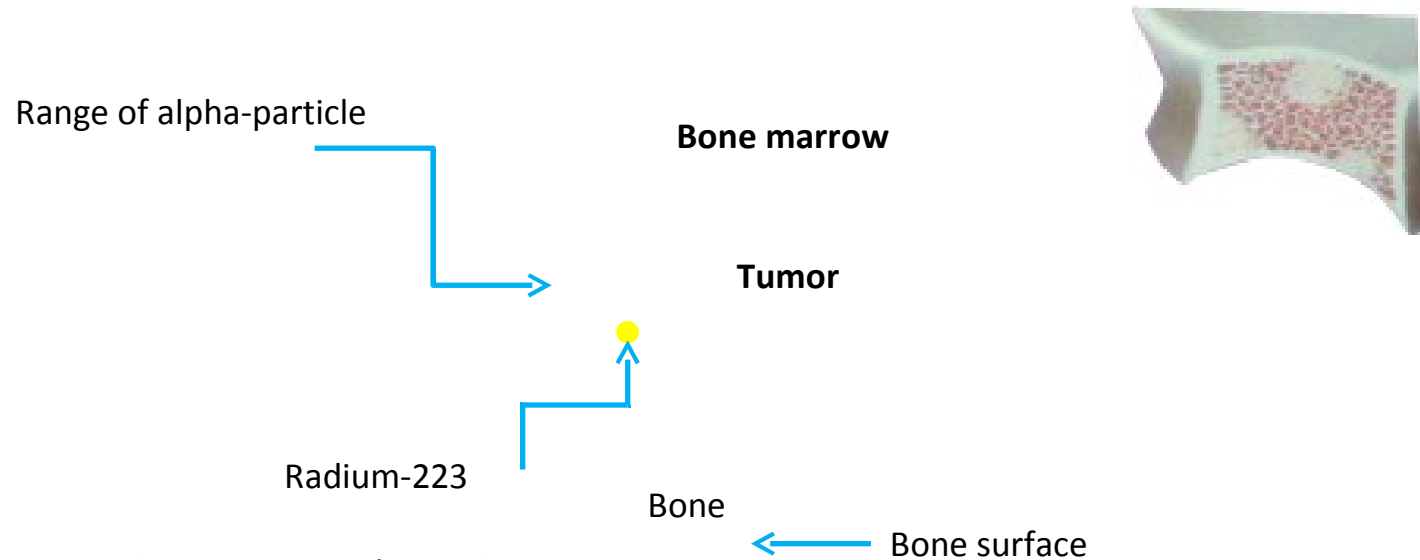
Cancer de la prostate avec métastases osseuses résistant à la castration

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

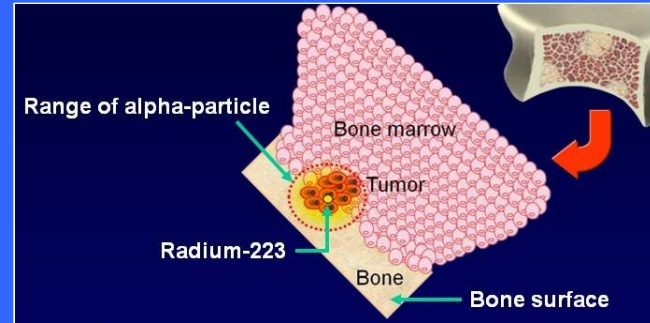


Plus de lésions double-brin
dans les cellules (cancéreuses)

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.

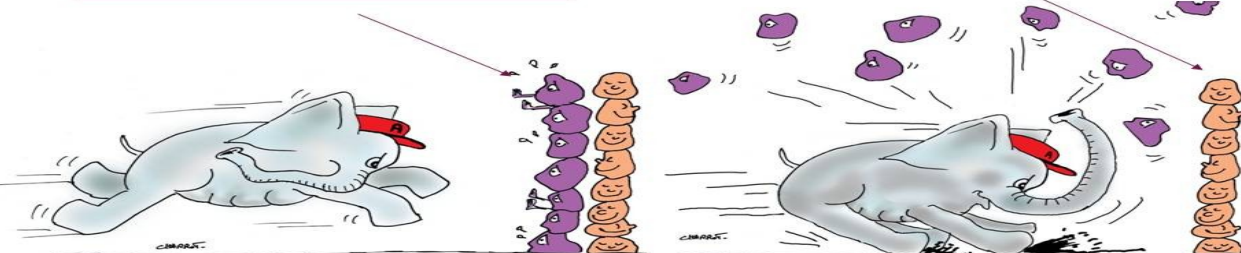
Cell killing and marrow penetration: Two advantages of α -emitters

Large molecule
+
High Linear Energy Transfer

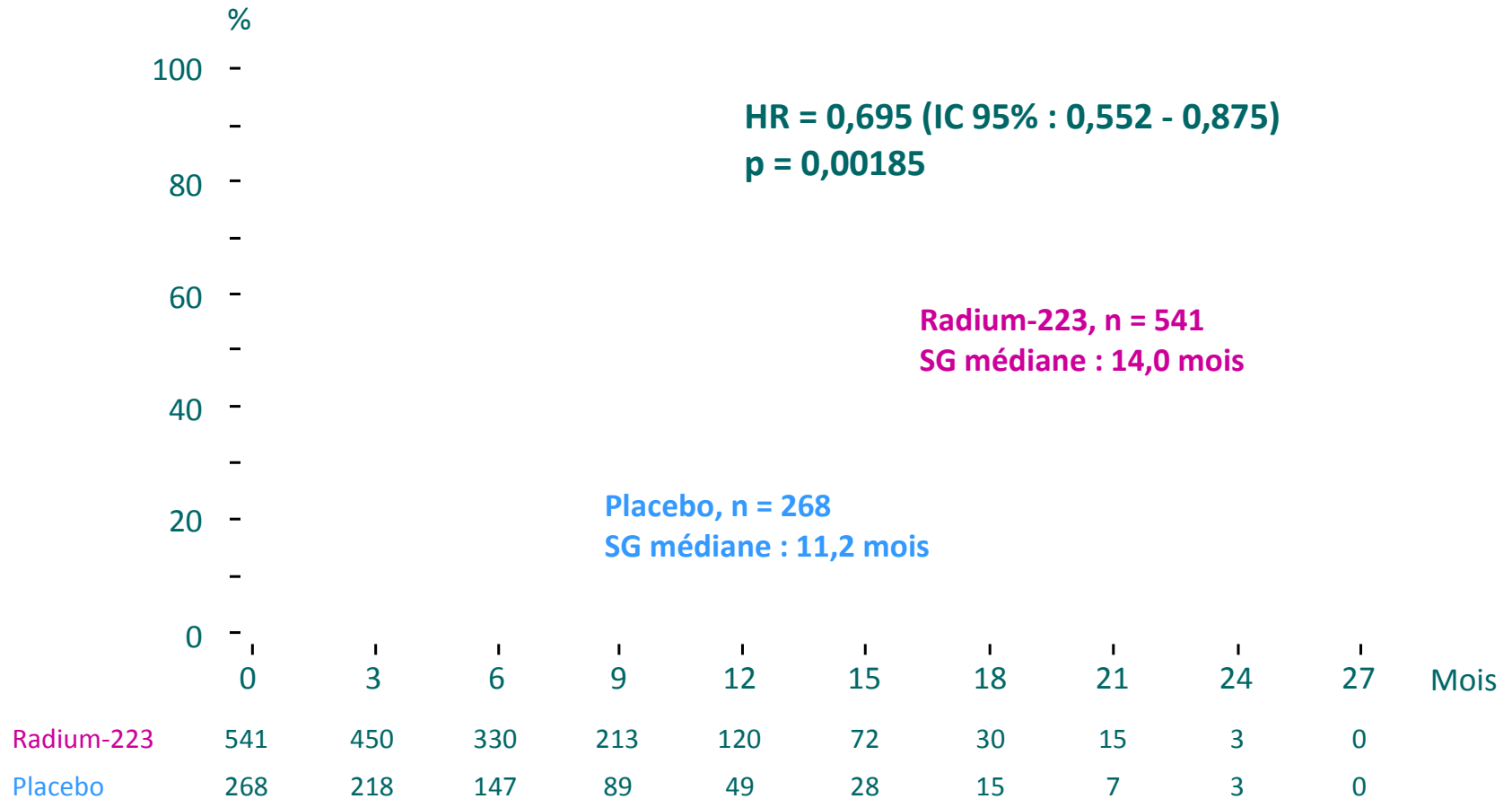
More DNA double-strand breaks to (cancer) cells

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

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : cabozantinib (1)

Dans les cancers de la prostate

- **68 %** de contrôle objectif (RO + stabilisation) à 12 semaines
- **74 %** de régression des cibles mesurables
- **76 %** de résolution complète ou partielle des hyperfixations scintigraphiques
- **67 %** d'amélioration chez les patients présentant des douleurs en début de traitement
- **29** semaines de médiane de SSP

Cabozantinib bloque la progression tumorale dans des modèles de xéno greffes de tumeur de la prostate avec les



➔ Profil de tolérance similaire aux autres ITK anti-VEGFR

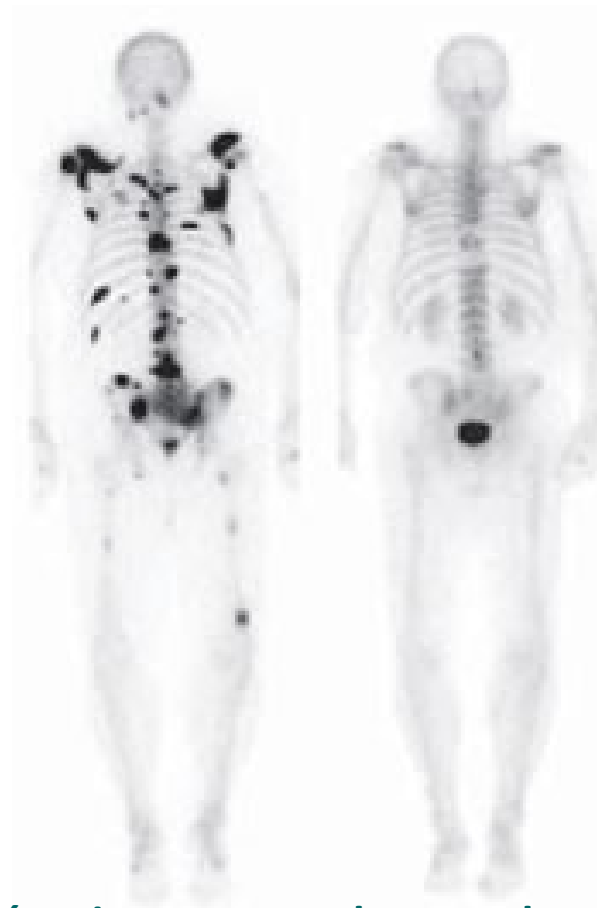
➔ Le cabozantinib va être évalué dans les CPRC avant docétaxel (NCT00940225)

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

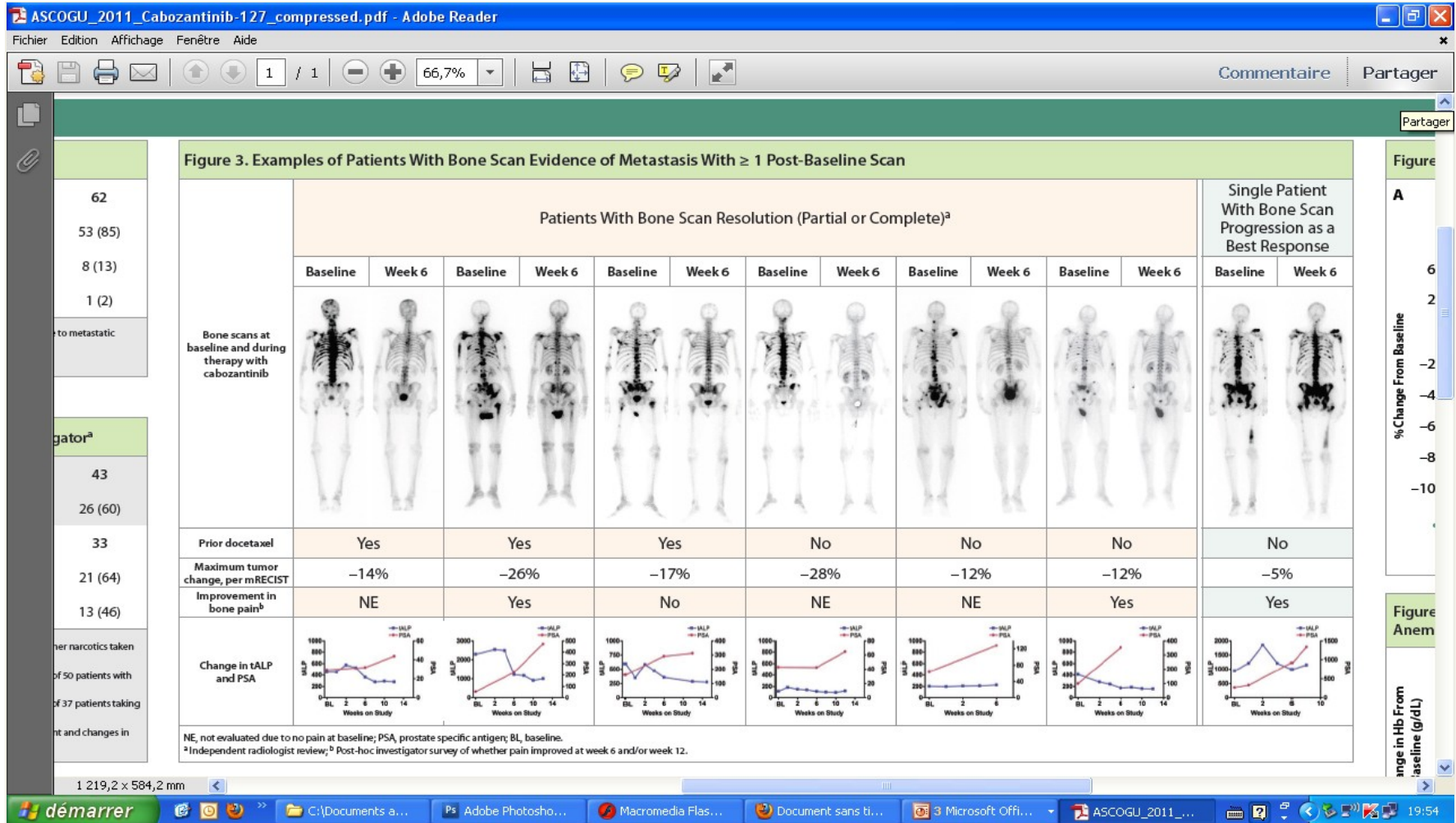


Pré traitement par docetaxel

25/03/2013

(D'après la communication de G. MacVicar)

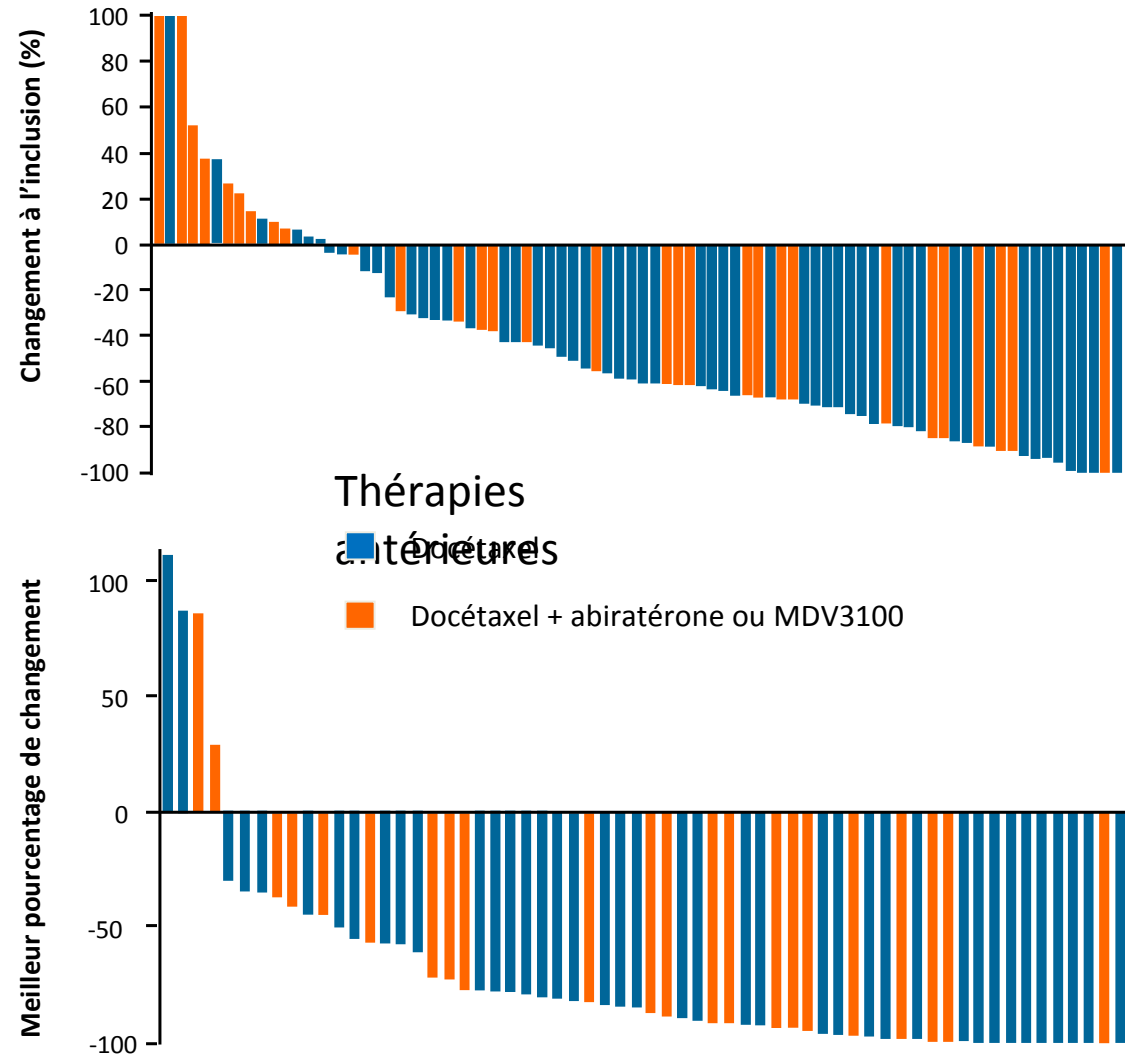
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : cabozantinib (2)



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