

Le cancer de la prostate metastatique hormono-sensible en pratique courante

D. Amokrane, E. Kerboua, K. Mounib, K. Hamidatou

Oncologie Medicale CPMC

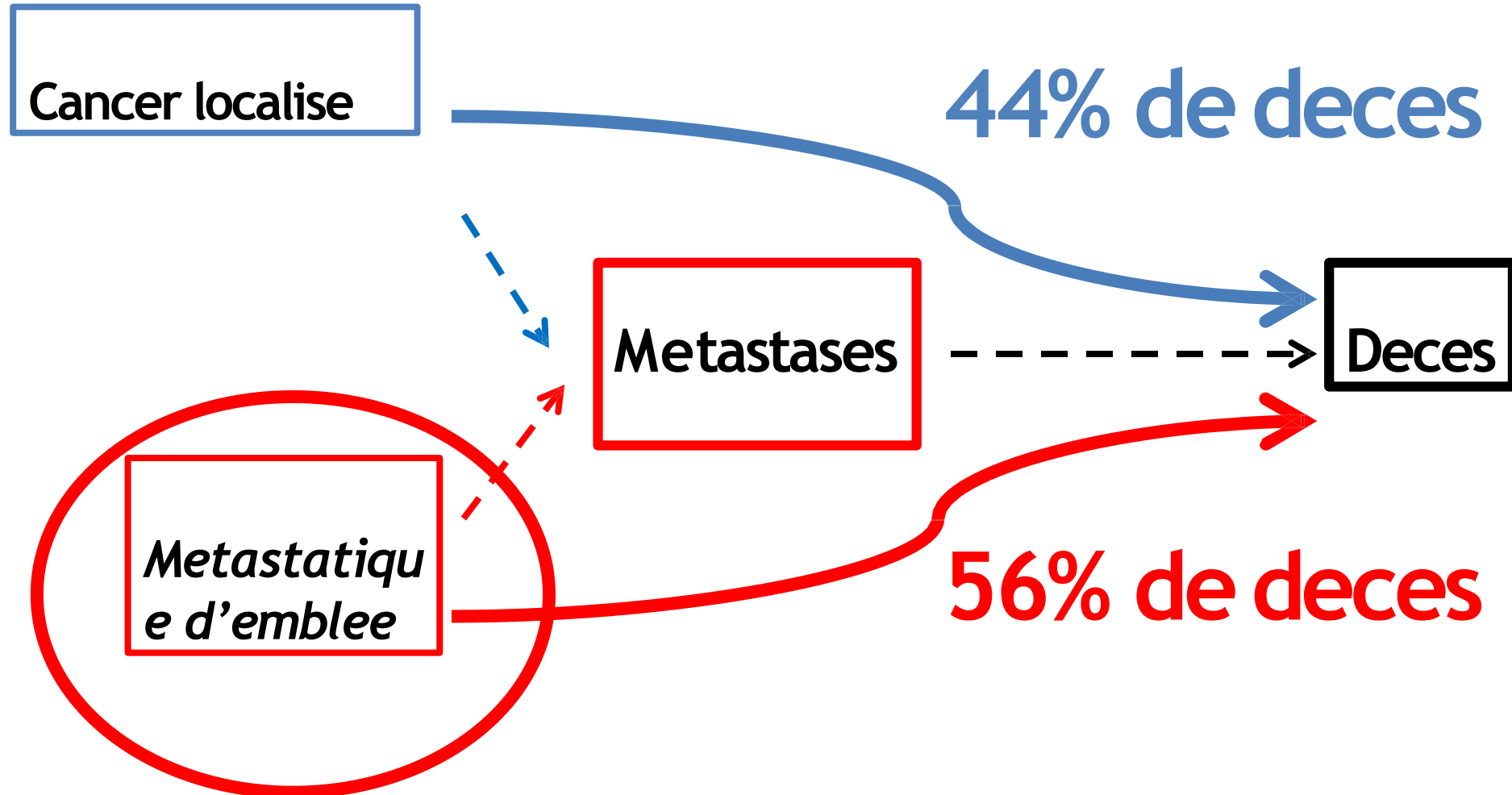
4e Forum des cancers urologiques 6 et 7 juin 2024

Association Algerienne d'Urologie **AAU**

Societe Algerienne de F ormation et de Recherche en Oncologie **SAFRO**

Hotel Sheraton Alger

Historique cancer de la prostate



Progres dans la prise en charge du CPHS m

- **2015 paradigm shift Docetaxel upfront**
 - **ADT + Docetaxel in newly diagnosed M1 disease (CHAARTED¹, STAMPEDE²)**
 - 2017 Abiraterone acetate upfront
 - ADT + Abiraterone in newly diagnosed M1 disease (LATITUDE³, STAMPEDE⁴)
 - 2019 ASCOGU and ASCO Apalutamide, Enzalutamide
 - TITAN: Apalutamide⁵
 - ARCHES: Enzalutamide⁶
 - ENZAMET: Enzalutamide
5. Chi et al NEJM 2019
6. Armstrong et al ASCOGU abstr#687
7. Davis et al NEJM 2019
1. Sweeney et al NEJM 2015; 373:737
2. James et al Lancet 2016; 387:1163
3. Fizazi et al NEJM 2017; 377:352
4. James et al NEJM 2017; 377:338

CPHNm : castration (SA) + CHIMIOThERAPIE

- **Trois essais cliniques :**

- **SSP : résultats en faveur de l'association SA + docétaxel/prednisone versus SA seule**

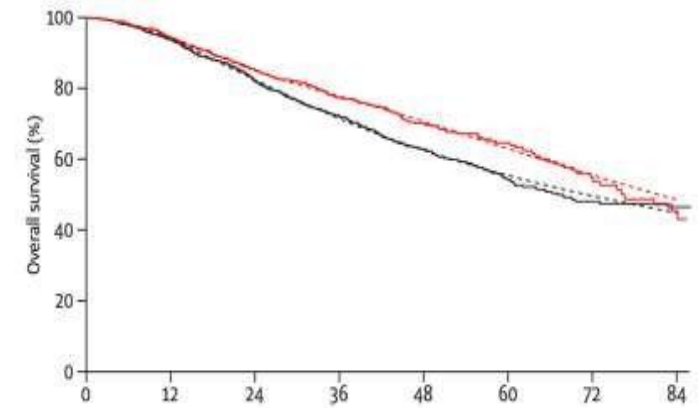
- **SG**

- **GETUG-AFU 15** : 385 patients (Gravis et al., Eur Urol 2016)
- SG : 62,1 mois (SA + CT) versus 48,6 mois ; **HR = 0,88** ; IC₉₅ : 0,68-1,14 ; p = 0,3
- **CHAARTED** : 790 patients (Kyriakopoulos et al., JCO 2018)
- SG : 57,6 mois versus 47,2 mois ; **HR = 0,72** ; IC₉₅ : 0,59-0,89 ; p = 0,0018
- **STAMPEDE** : 2 962 patients (James et al., Lancet 2016)
- SG : 81 mois (SA + CT) versus 71 mois (SA) ; p = 0,006 ; HR = 0,78 ; M1 : **HR = 0,76** (0,62-0,93)
- Effet favorable similaire M0 versus M1 (mais moins d'événements, de décès M0)

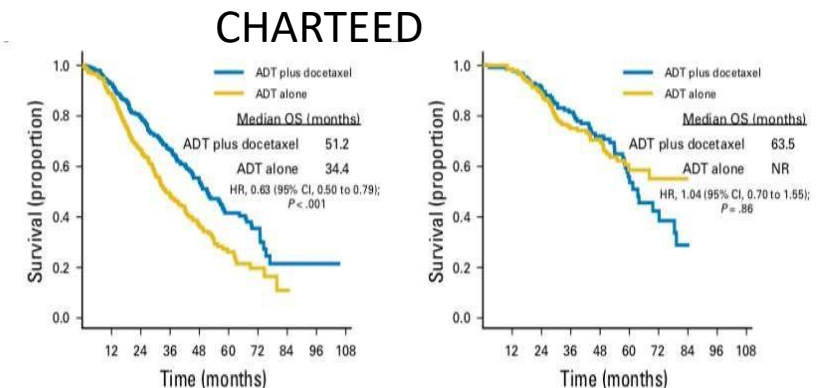
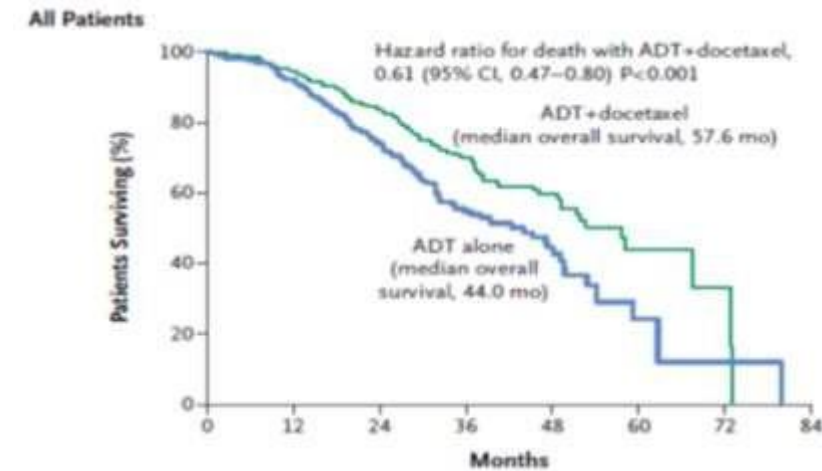
- Sweeney NEJM 2015;373:737

2. James et al Lancet 2016; 387:1163

3. Kyriakopoulos CE et al. J Clin Oncol 2018;36(11):1080–7



STAMPEDE



No. at risk:						No. at risk:															
ADT plus docetaxel	263	239	202	151	91	41	16	5	2	0	ADT plus docetaxel	134	127	112	94	64	26	12	2	0	0
ADT alone	250	215	156	104	59	19	9	1	0	0	ADT alone	143	137	122	94	67	26	12	1	0	0

Progres dans la prise en charge du CPHS m

- 2015 paradigm shift Docetaxel upfront
 - ADT + Docetaxel in newly diagnosed M1 disease (CHAARTED¹, STAMPEDE²)
- **2017 Abiraterone acetate upfront**
 - **ADT + Abiraterone in newly diagnosed M1 disease (LATITUDE³, STAMPEDE⁴)**
- 2019 ASCOGU and ASCO Apalutamide, Enzalutamide
 - TITAN: Apalutamide⁵
 - ARCHES: Enzalutamide⁶
 - ENZAMET: Enzalutamide⁷

1. Sweeney et al NEJM2015; 373:737

2. James et al Lancet 2016; 387:1163

3. Fizazi et al NEJM2017; 377:352

4. James et al NEJM2017; 377:338

5. Chi et al NEJM 2019

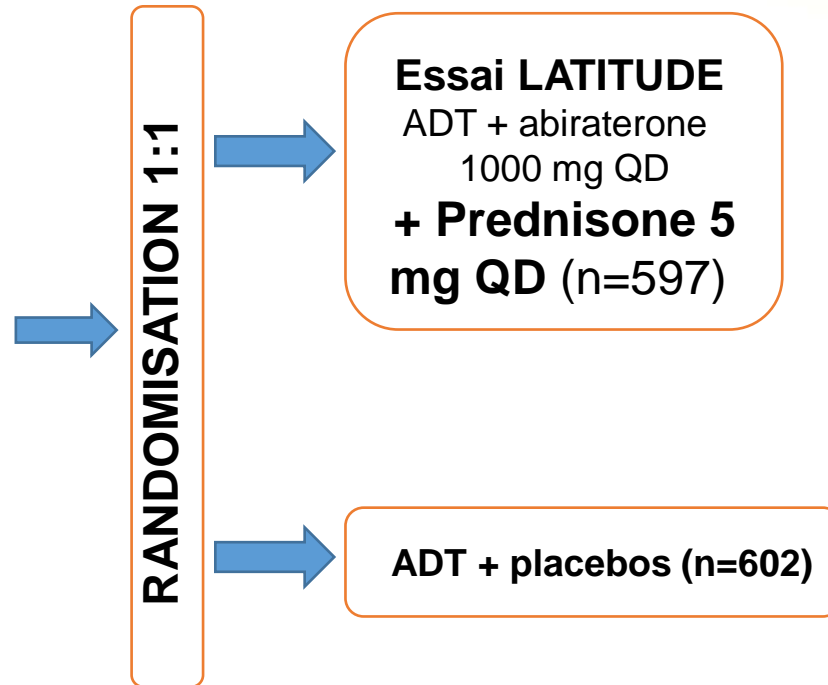
6. Armstrong et al ASCOGU abstr#687

7. Davis et al NEJM 2019

CPHS m nouvellement diagnostiqué à haut risque

Patients

- Cancer de la prostate métastatique hormononaïf (mHNPC) à haut risque
- Présence d'au moins 2 des 3 critères de risque
 - Score de Gleason ≥ 8
 - Présence de ≥ 3 lésions à la scinti os.
 - Présence de métastase viscérale mesurable



Critères d'efficacité

Co-critères principaux :

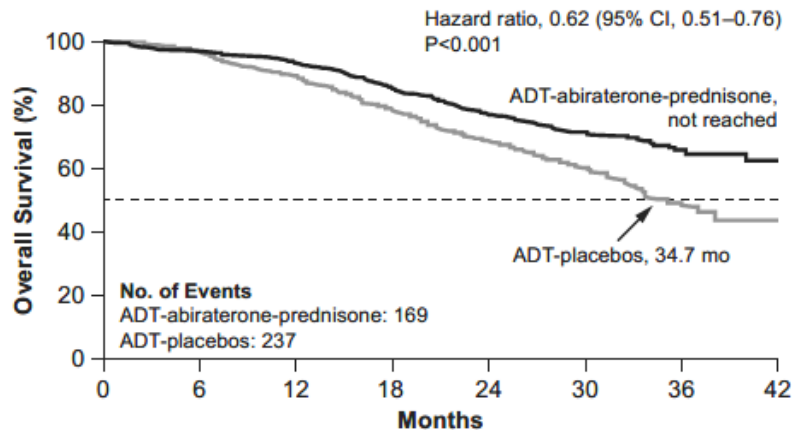
- OS • rPFS • Critères secondaires
- : Délai jusqu'à :
 - Progression douleur
 - Progression PSA
 - Evénement osseux symptomatique
 - Instauration CT
 - Initiation ligne ultérieure

- 235 sites dans 34 pays en Europe, Asie-Pacifique, Amérique Latine et Canada
- Design et inclusion terminés lors de la publication des résultats de CHARTED et STAMPEDE

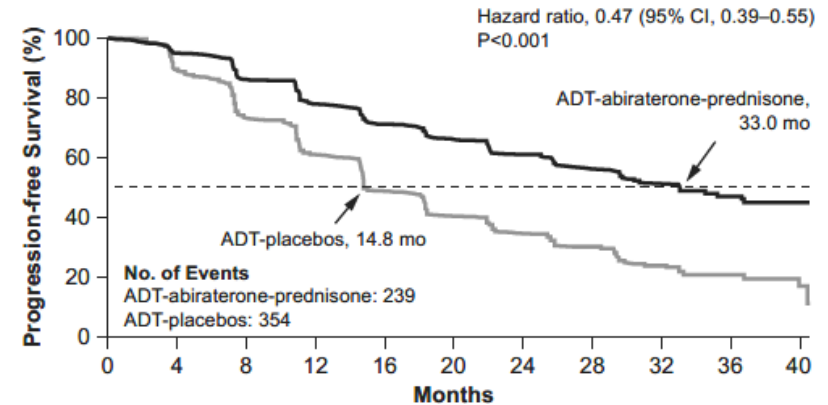
LATITUDE: Abiraterone in mCSPC

Reduction de risque de deces de **38%**
Reduction de risque de progression **53%**

Overall Survival



Radiographic Progression-free Survival



Taux Survie Globale a 3 ans:
ADT + AA + P: 66%
ADT + placebos: 49%

Median follow-up: 30.4 months

Progres dans la prise en charge du CPHS m

- 2015 paradigm shift Docetaxel upfront
 - ADT+ Docetaxel in newly diagnosed M1 disease (CHAARTED¹, STAMPEDE²)
- 2017 Abiraterone acetate upfront
 - ADT+ Abiraterone in newly diagnosed M1 disease (LATITUDE³, STAMPEDE⁴)
- **2019 ASCO GU and ASCO Apalutamide, Enzalutamide**
 - TITAN: Apalutamide⁵
 - ARCHES: Enzalutamide⁶
 - ENZAMET: Enzalutamide⁷

EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018 (<http://uroweb.org>)

1. Sweeney et al NEJM 2015; 373:737

2. James et al Lancet 2016; 387:1163

3. Fizazi et al NEJM 2017; 377:352

4. James et al NEJM 2017; 377:338

5. Chi et al NEJM 2019

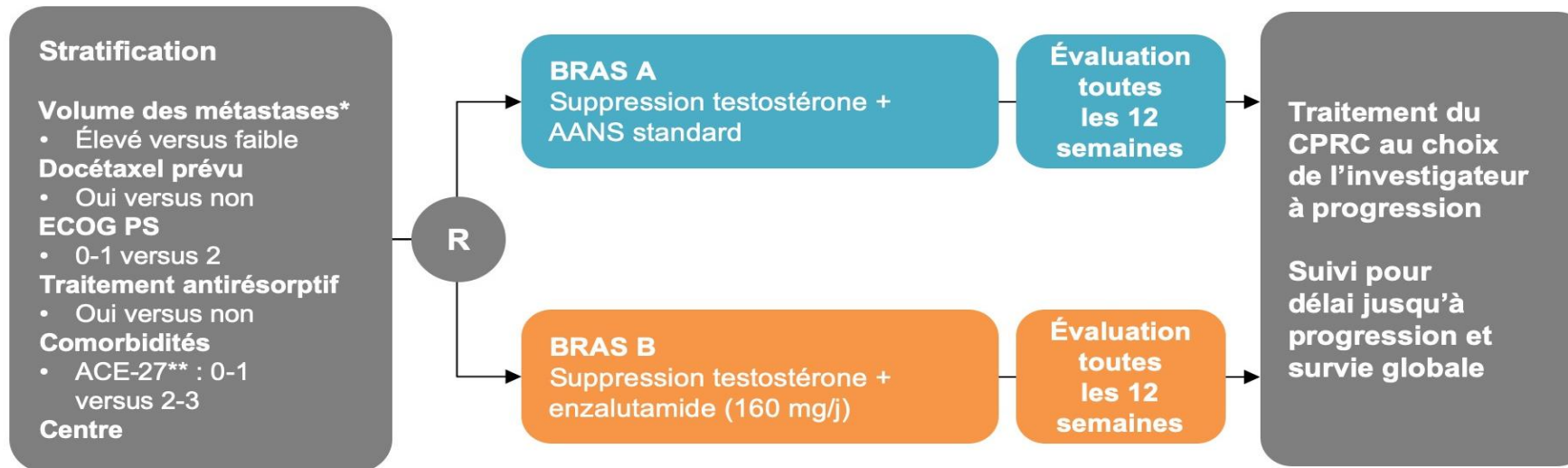
6. Armstrong et al ASCO GU abstr#687

7. Davis et al NEJM 2019

CPHS m

- Enzalutamide (ARCHES, ENZAMET) et apalutamide (TITAN) ont démontré un bénéfice en survie sans progression radiologique pour les patients atteints d'un CPHSm et deviennent un des standards

Schéma de l'étude ENZAMET



- Avant la randomisation, un traitement par déprivation androgénique (DA) jusqu'à 12 semaines était autorisé de même que 2 cycles de docétaxel ; DA intermittente et acétate de cyprotérone non autorisés
- AANS : bicalutamide, nilutamide, flutamide

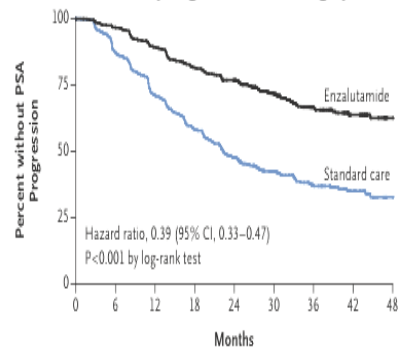
* Volume élevé : métastases viscérales et/ou ≥ 4 métastases osseuses (≥ 1 en dehors du pelvis et de la colonne vertébrale).

** Adult co-morbidity Evaluation-27.

ENZAMET CPHS m Enzalutamide versus placebo

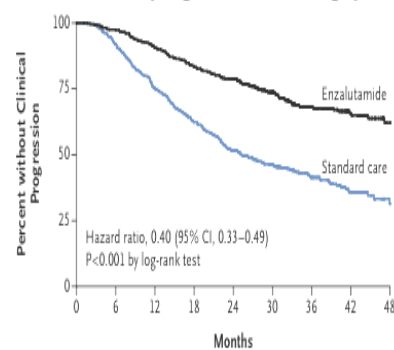
Objectif II

Survie sans progression biologique



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Enzalutamide	563	543	500	455	411	269	146	77	34
Standard care	562	486	395	322	249	161	78	44	17

Survie sans progression radiologique



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Enzalutamide	563	547	507	468	424	284	156	84	36
Standard care	562	512	418	346	272	182	96	50	17

Tolérance : fatigue gr 3: 1% (AA) vs 6% (E) / Gr 2 14% (AA) 22% (E)

En rapport avec Docétaxel : Fatigue Gr 2 14% (AA) 20% (E) / Neutropénie fébrile 13% vs 14% / Neuropathie périphérique Gr 2 : 3% vs 9%



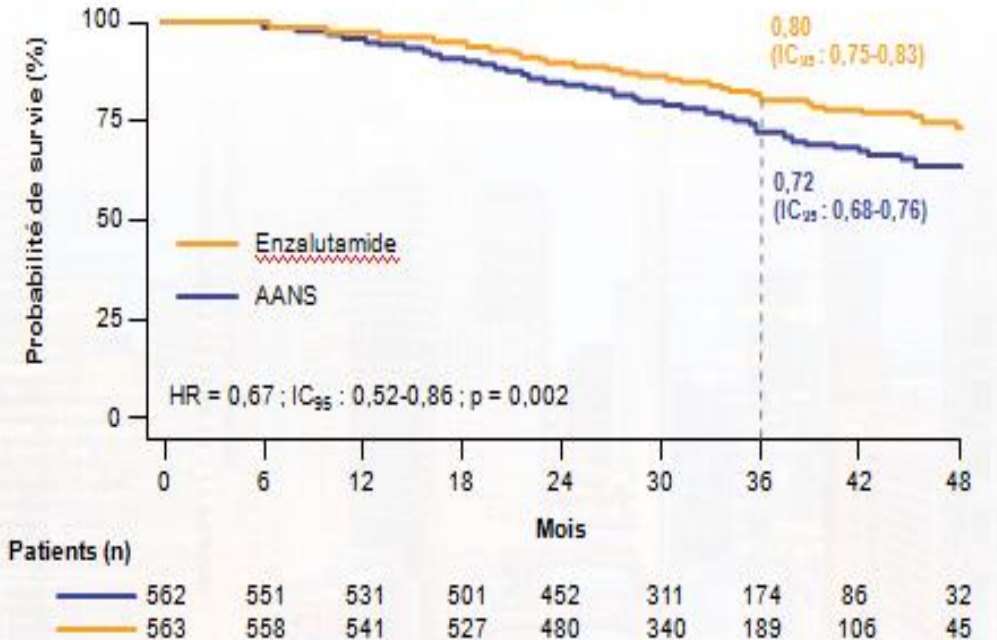
Enzalutamide rejoint le tiercé Docétaxel, Abiratérone et Apalutamide pour le traitement des CaP Hormonosensibles M+
Analyses à prévoir pour déterminer les patients à sélectionner selon l'agent

Sweeney C et al. Abstract #LBA02; ASCO 2019

Cancero.net - © 2019 Santor Edition

Essai de phase III ENZAMET (2)

Survie globale



La Lettre du Cancérologue

Congrès américain d'oncologie clinique 2019 - D'après Sweeney C et al., abstr. LBA02, actualisé

- Enzalutamide a montré une amélioration de la survie chez patients CPHS m associé aADT

36-mo OS:80%for enzalutamide vs 72%for NSAA (HR:0.67;P =.002)

Bénéfice en OS chez des patients avec masse tumorale métastatique basse ou même élevée

Apalutamide

CPHS m

Schéma de l'étude TITAN

Population tout-venant

Critères clés d'éligibilité

- Castration sensible (CPSC)
- Métastase à distance > 1 lésion à la scintigraphie
- ECOG PS 0 ou 1

Requis dans l'étude

- Suppression androgénique (DA) continue

Permis

- Docétaxel préalable
- DA ≤ 6 mois pour CPSC ou ≤ 3 ans pour maladie localisée
- Traitement local terminé depuis ≥ 1 an

Stratification

- Score de Gleason au diagnostic (≤ 7 versus ≥ 8)
- Région (NA et EU versus autres pays)
- Docétaxel préalable (oui versus non)

Déc 2014-
jul. 2017

R

1:1
(n = 1 052)

Apalutamide
240 mg/j + DA
(n = 525)

Placebo + DA
(n = 527)

Critère principal double

- SG
- SSPr

Critères secondaires

- Temps jusqu'à chimiothérapie
- Temps jusqu'à progression de la douleur
- Temps jusqu'à prise d'opiacés
- Temps jusqu'à événement osseux

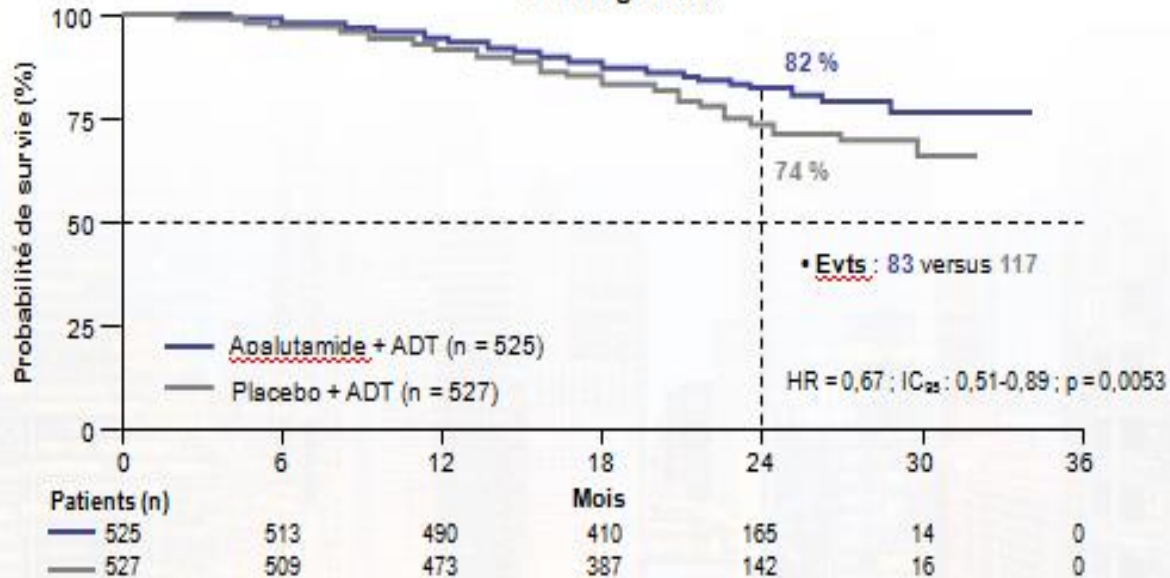
Critères exploratoires

- Temps jusqu'à progression PSA
- Seconde SSP (SSP2)
- Temps jusqu'à progression symptomatique

CPHS m Apalutamide

Essai de phase III TITAN (3)

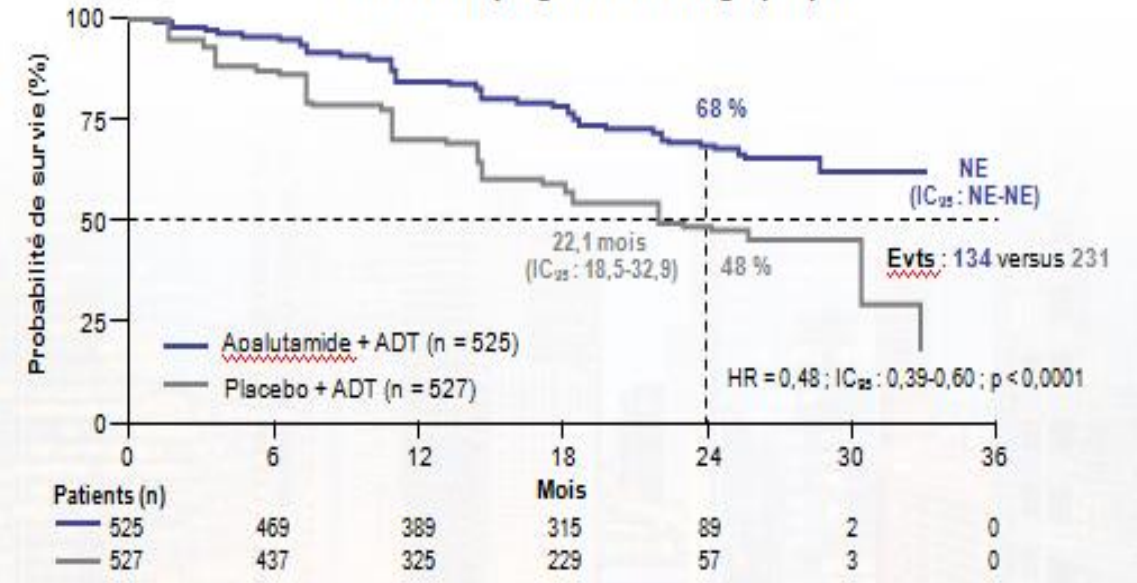
Survie globale



→ L'apalutamide réduit significativement le risque de décès de 33 %

Essai de phase III TITAN (2)

Survie sans progression radiographique



→ L'apalutamide réduit significativement le risque de progression radiographique et de décès de 52 %

- Ajout de Apalutamide dans CPHS m a amélioré la survie des pts ASCO 2019
- **Reduction de 52% du risque de progression radiologique ou de décès rPFS** (HR: 0.48; 95% CI: 0.39-0.60; $P < .0001$) OS: 33% reduction in risk of death (HR: 0.67; 95% CI: 0.51-0.89; $P = .0053$)
- Prolongation du tps d'initiation à la CT

cancer de prostate hormonosensible métastatique CPHS m et HNG

- **Acetate abiraterone**

- 02 études ont évalué association de S A et acétate d'abiratérone pour CPHS m
LATITUDE : **bénéfice en survie globale** (OS) de 16,8 mois / groupe placebo (51,3 mois versus 36,5 mois ; HR : 0,66, $p < 0,0001$)
STAMPEDE (HR = 0,63, IC 95 % = 0,52—0,76, $p < 0,001$)

Enzalutamide

- ENZAMET et ARCHES étude académique de phase III randomisée r SSP (HR = 0,39 ; $p = 0,001$) et OSHR : 0,66 $p < 0,0001$)

- **Apalutamide**

TITAN e étude de phase III en double aveugle, bénéfice significatif en rSSP (HR : 0,48 ; $p < 0,001$) et OS à 24 mois de 82,4 % contre 73,5 % placebo (HR : 0,67, $p = 0,005$)

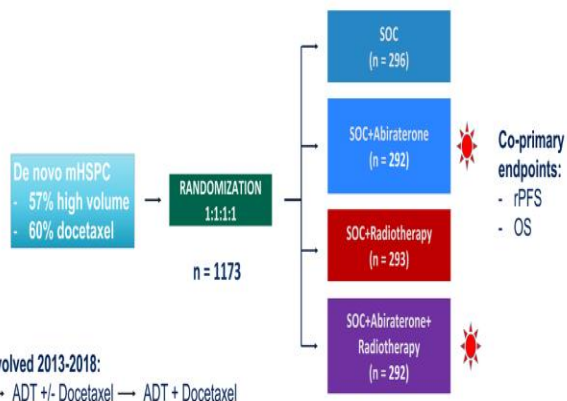
OPTIONS DE TRAITEMENTS DANS CPHS m



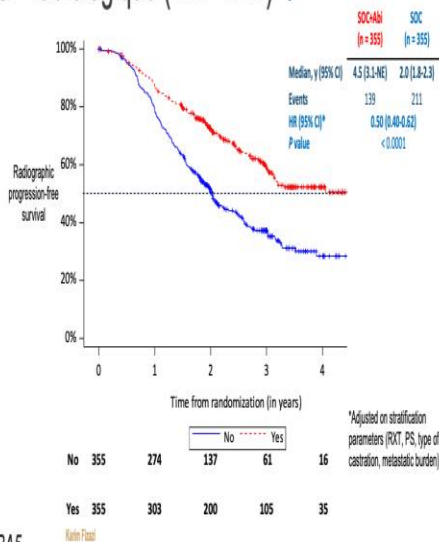
Association de chimiothérapie et HNG

PEACE 1- CaP HSe métastatique : (DA+/-TXT) +/-Abiratérone +/- RadioT de prostate

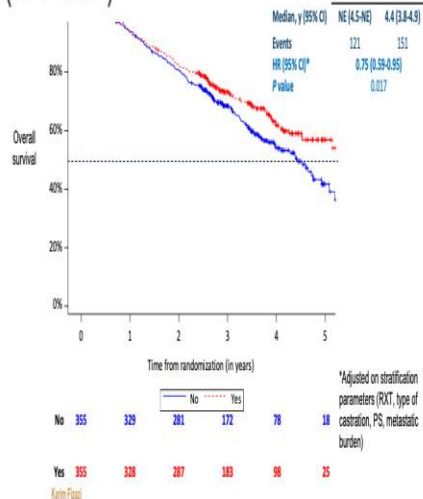
• Phase III SOC



SSP radiologique (DA+ TXT)



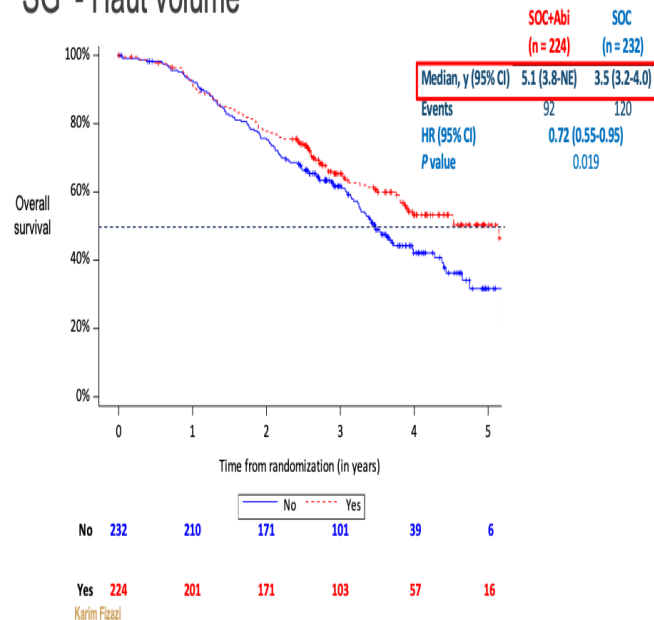
SG (DA+ TXT)



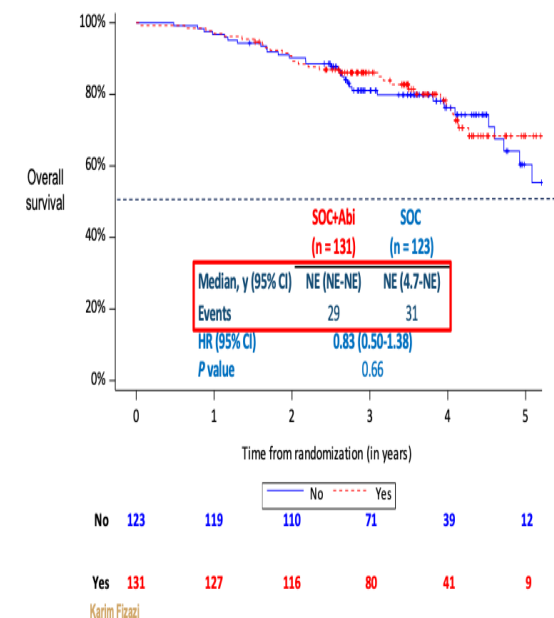
PEACE 1- CaP HSe métastatique : (DA+/-DCT) +/-Abiratérone +/- radioT de prostate -Données de SG

ADT + TXT (+/-RT) : SG selon volume métastatique

SG - Haut volume



SG - Bas volume



Confirmation efficacité de l'abiratérone en situation M+Hse, gain de 2,5 ans en SSP radiologique
 Bénéfice en SG chez les patients de haut volume tumoral

Etude ARASENS

- essai de phase III, a évalué bénéfice de l'adjonction du darolutamide à l'association SA + DXL
- 1306 pts randomisés 1:1 Bras SA + DXL et bras darolutamide + (SA + DXL)
- > 80 % pts Mdie d'emblée métastatique
- OP : survie globale (SG)
- Ajout du **darolutamide**:
Réduction du risque de mortalité de 32 % / groupe TRT standard seul
(HR = 0,68 ; IC 95 % (0,57—0,80), p < 0,001).

CaP métastatique hormonosensible **CPHS m**

- Mdie hétérogène , plusieurs facteurs Pc ont été identifiés
- Distinguer CaP M+ d'emblée (synchrone ou de novo) des récidives après TRT local (métachrone) dont Pc plus favorable
- Dans les essais cliniques, caractéristiques les plus souvent utilisées pour stratifier les pts sont:
Nbre et localisation des M+ os, Score ISUP , Prce de M+ viscérales
- Patients sont ainsi stratifiés selon le volume tumoral ou le risque évolutif
- Faible volume tumoral (oligo-métastatique = quelques métastases (préférentiellement ≤ 5 M+ Os ou exclusivement GGaires) sur 1 bilan conventionnel

• **Cancer de la prostate à haut risque de progression:**

Remplir 2/3 critères suivants

- ≥ ISUP grade 4

- Méta viscérales

- > 3 Méta osseuses dont une en dehors du squelette axial

• **Cancer de la prostate métastatique de haut volume:**

- Méta osseuses ≥ 4 dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis

- Méta viscérales

- Les deux associées

Table 6.4.1 Definition of high- and low volume and risk in CHAARTED [789-791] and LATITUDE [795]

	High	Low
CHAARTED (volume)	≥ 4 Bone metastasis including ≥ 1 outside vertebral column or spine OR Visceral metastasis	Not high
LATITUDE (risk)	≥ 2 high risk features of <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 Bone metastasis • Visceral metastasis • ≥ ISUP grade 4 	Not high

Traitement systemique du CPHS m

- 1ere etape: SA par agonistes de LH-RH ou antagonistes LH-RH
- 2eme etape: Intensification systémique de SA
par chimiothérapie et/ou HTNG qui est maintenant discutée dans tous les cas
- Maintien de la SA et son contrôle tout au long de la maladie métastatique restent indispensables quelle que soit l'intensification proposée
- Utilisation du triplet a un intérêt pour patients métastatiques au Dg avec haut volume tumoral (études PEACE-1 et ARASENS)

Dans notre pratique courante

- Depuis 2015/2016 CPHS m d'emblee haut risque **SA + 06 DXL**
- 2017/2018 introduction acetate abiraterone dans CPHS m
DISCUSSION +++++
- 2eme HNG enzalutamide il ya pratiquement une annee
- Recemment affronter au triplet quelle population guidelines locales
- Sur une annee 124 pts nvx CPm 72% CPHSm

Combinaisons TRT CPHS m

M+ synchrones

- S A + HNG + DXL haut volume
- SA + HNG + RT bas volume
- HNG : apalutamide, enzalutamide, abiraterone

M+ metachrones

- SA + HNG
- Etude PEACE 1 (SA+DXL+HNG Acetate Abiraterone)
 - Etude ARASENS (SA+ DXL+HNG Darolutamide)

Conclusion

- SA TRT de base du CaP m immédiat et continu
- Intensification de SA un standard dans PEC du CaP m
- Intensification a discuter en fonction du patient (âge, co-morbidités, TRTs associés. . .) et caractéristiques de Mdie
- SA + HNG TRT standard pour tous CPHS m (synchrones et métachrones) vu le bénéfice en SG associé à une bonne tolérance
- Pts d'emblée métastatiques haut volume/haut risque:
 - DXL en plus de SAd + HTNG peut être discuté pou Pts éligibles à cette CT et informés de son profil de tolérance
- CaP métastatiques d'emblée à faible volume tumoral, RT prostate est recommandée

Je vous remercie pour votre attention