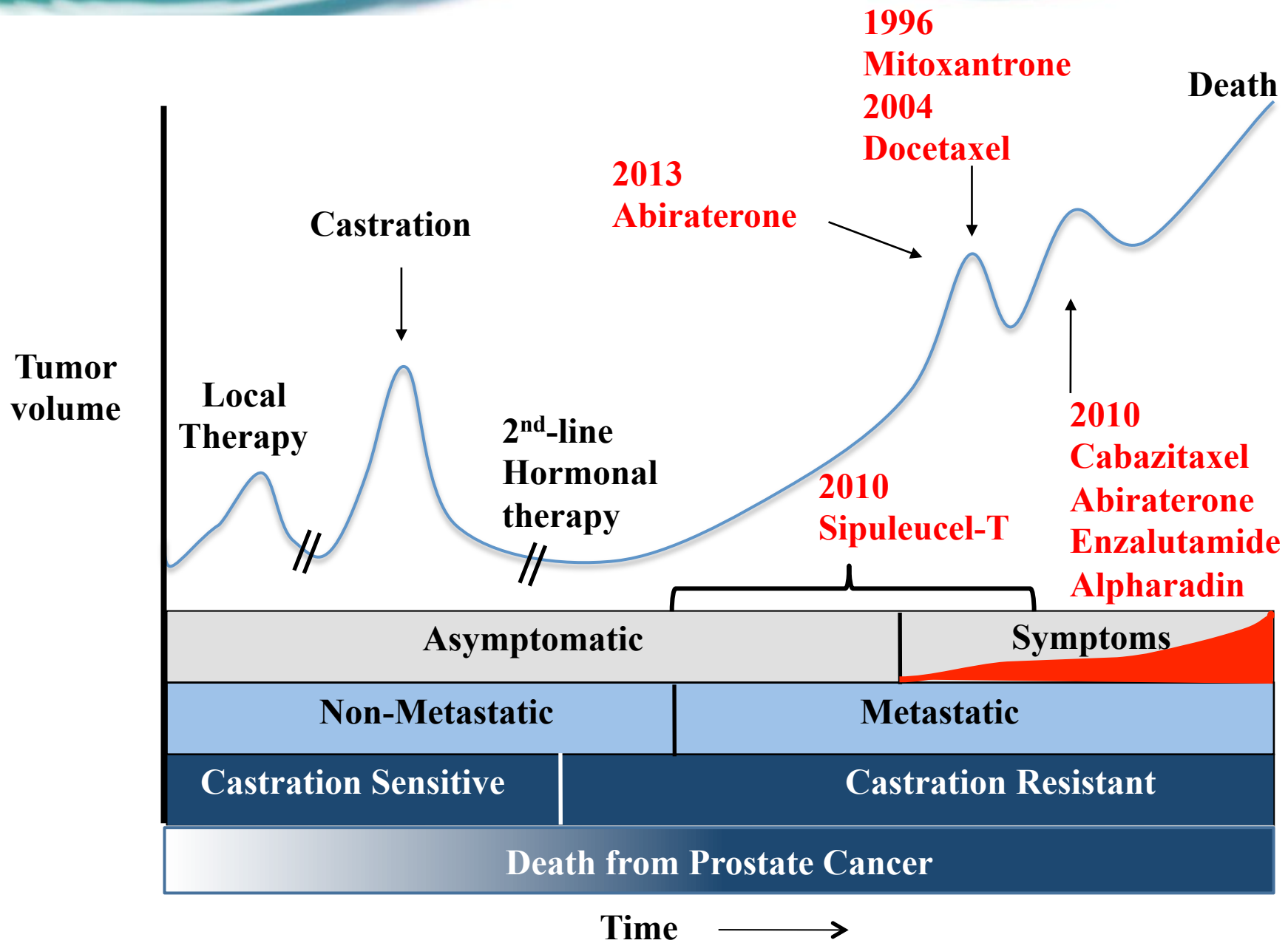


Le nuove molecole in oncologia prostatica



Gianmauro Numico
Direttore SC Oncologia
Azienda USL della Valle d'Aosta



1996: Mitoxantrone

- Miglioramento della qualità di vita rispetto a steroide da solo
- Miglioramento del controllo del dolore
- No vantaggio in sopravvivenza

Tannock IF et al, J Clin Oncol 1996



TAX327

1006 pts
Endocrin-res
End Point OS

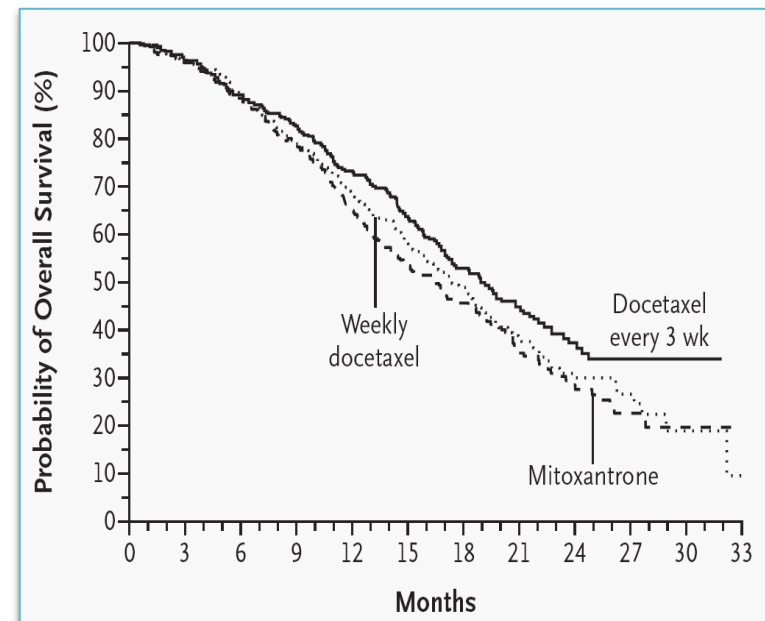


Docetaxel q3w + prednisone

Docetaxel q1w + prednisone

Mitoxantrone + prednisone

	PSA resp	mS
Docetaxel q3w	45%	19,3
Docetaxel q1w	48%	17,8
Mitox	32%	16,3



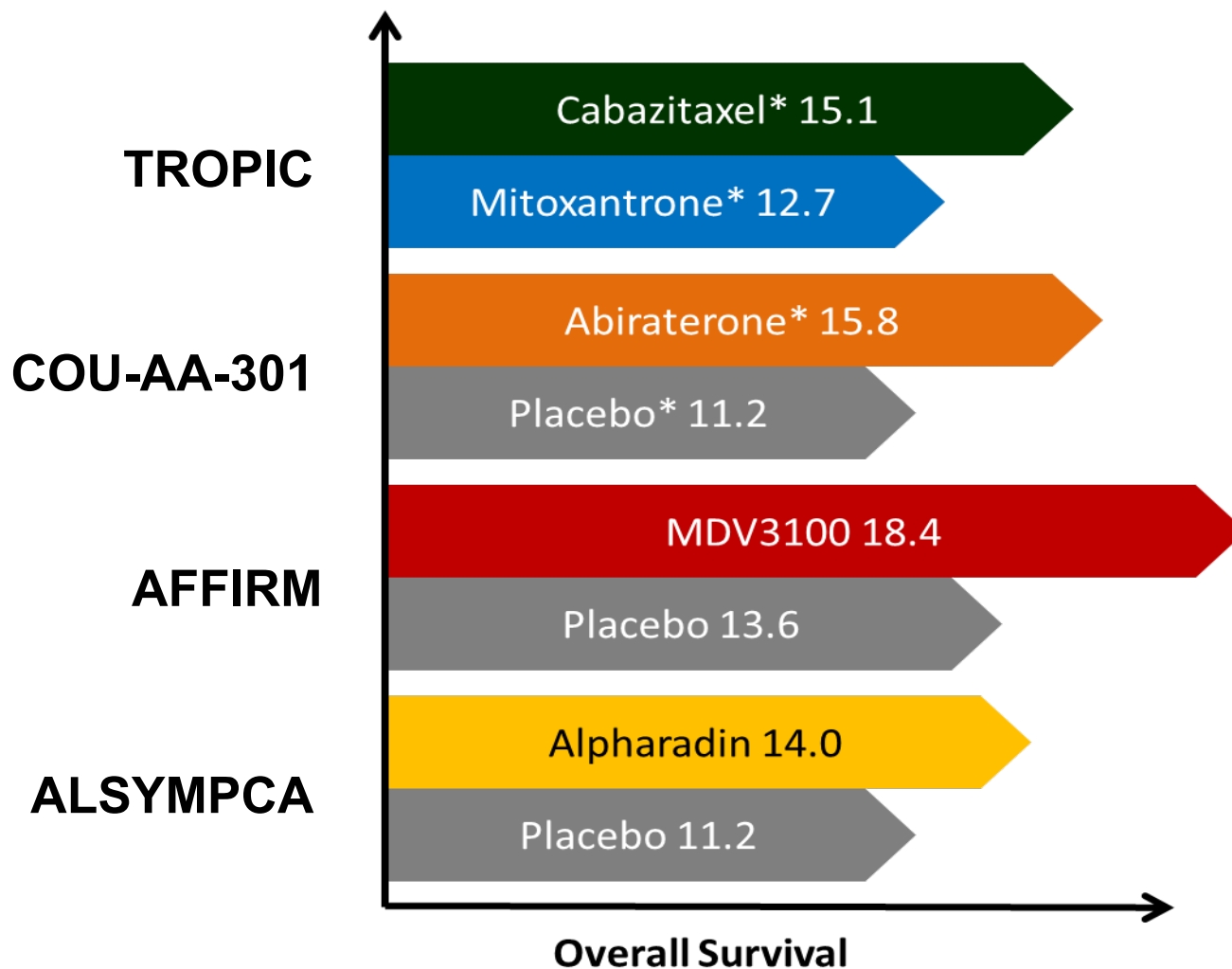
Tannock IF et al, NEJM 2004



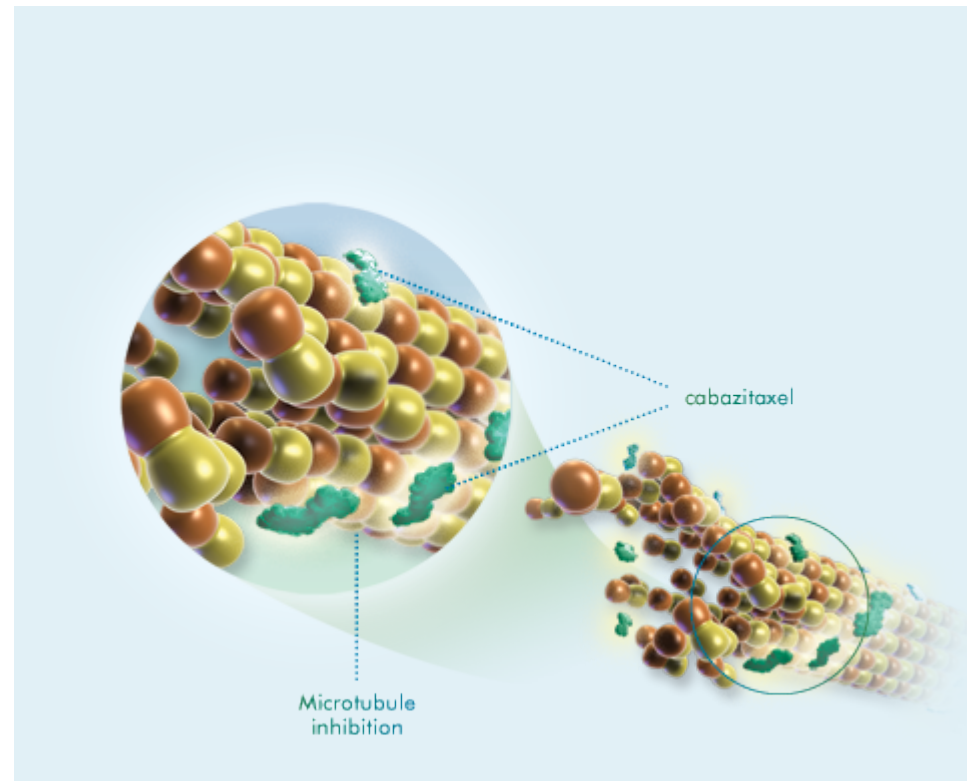
Come usare al meglio il docetaxel

- Preferire la schedula tri-settimanale
- Premedicazione con steroide
- In caso di tossicità riduzione delle dosi
- Prolungamento del trattamento fino alla miglior risposta
- Trattamento per almeno 12 settimane prima della valutazione della risposta

Dopo il docetaxel?



Cabazitaxel



TROPIC

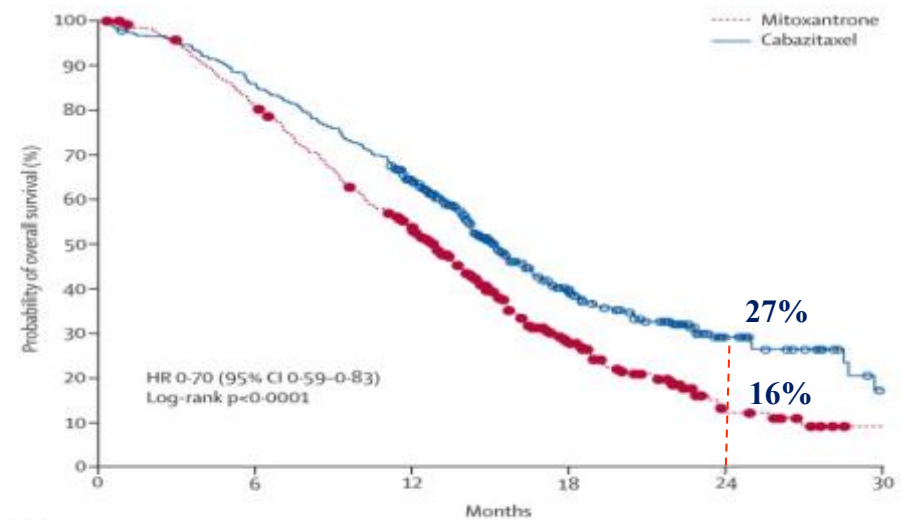
755 pts
End Point OS



**Mitoxantrone 12 mg/m² q21
+ prednisone 10 mg/d**

**Cabazitaxel 25 mg/m² q21 +
prednisone 10 mg/d**

	PSA resp	mPFS	mS
Mitox	17,8%	1,4	12,7
Cabaz	39,2%	2,8	15,1

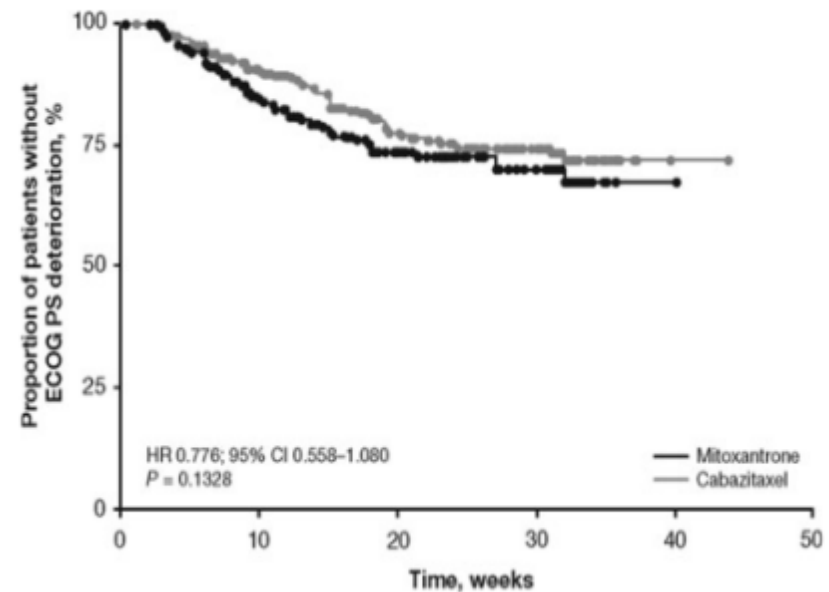


Number at risk	0	6	12	18	24	30
Mitoxantrone	377	300	188	67	11	1
Cabazitaxel	378	321	231	90	28	4

De Bono JS et al. Lancet 2010
Bahal A, et al. Ann Oncol 2013

Obiettivi secondari e altre informazioni

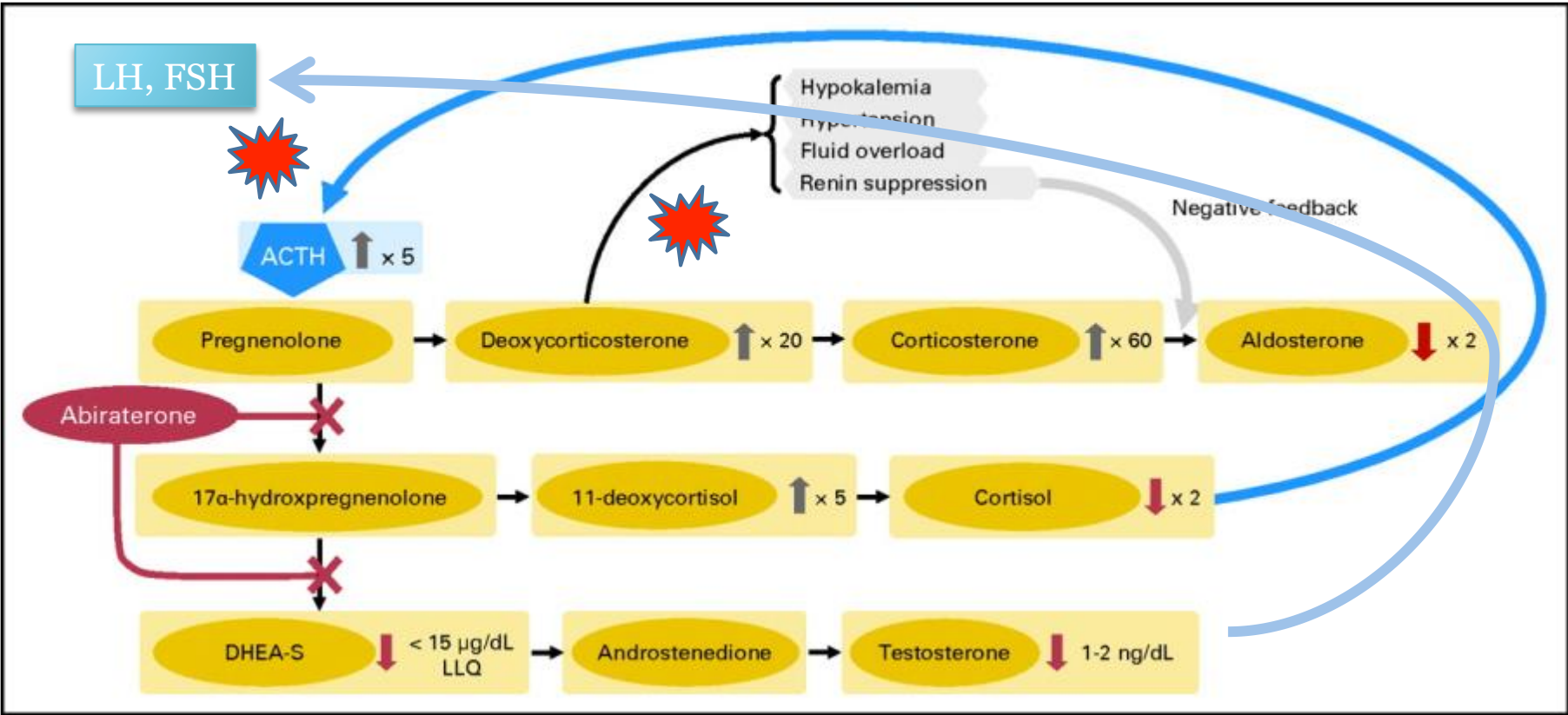
- Numero mediano di cicli 6 (28% completa il 10° ciclo)
- Prolungamento del tempo a progressione del PSA (3,1 vs 6,4 mesi)
- No differenze in risposta al dolore rispetto al mitoxantrone (7,7% vs 9,2%)
- No maggiore deterioramento del Performance Status.



Tossicità

	Mitoxantrone-P		Cabazitaxel-P	
	G 1-4	G 3-4	G 1-4	G 3-4
Tutti gli eventi	88.4	39.4	95.7	57.4
Neutropenia	88	58	94	82
Anemia	81	5	97	11
Neutropenia feb	1.3	1.3	7.5	7.5
Diarrea	10.5	0.3	46.6	6.2
Fatigue	27.5	3.0	36.7	4.9
Neuropatia	3.0	1	14.0	1
Nausea	22.9	0.3	34.2	1.9
Vomito	10.2	0	22.6	1.9
Ematuria	3.8	0.5	16.7	1.9
Dolore addominale	3.5	0	11.6	1.9

Abiraterone



COU-AA-301

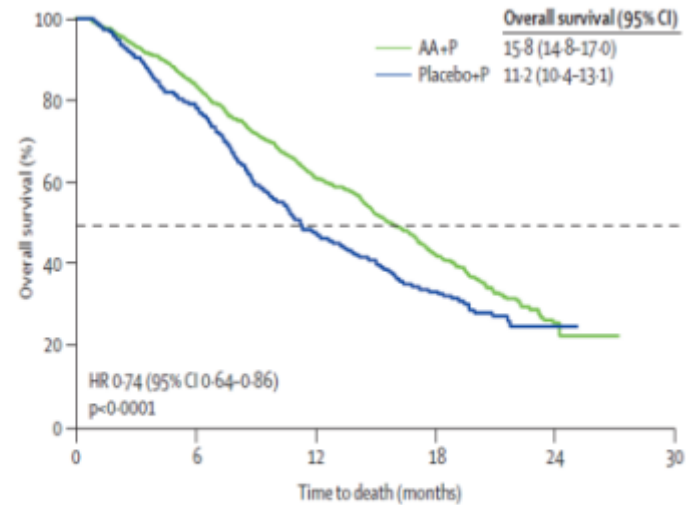
1195 pts
End Point OS



Placebo + prednisone

Abiraterone 1000 mg/d + prednisone

	PSA resp	mPFS	m S
Placebo	5,5%	6,6	11,2
Abirat	29,5%	8,5	15,8



Number at risk

AA+P	797	657	473	273	15	0
Placebo+P	398	306	183	100	6	0

De Bono JS et al. NEJM 2011

tossicità

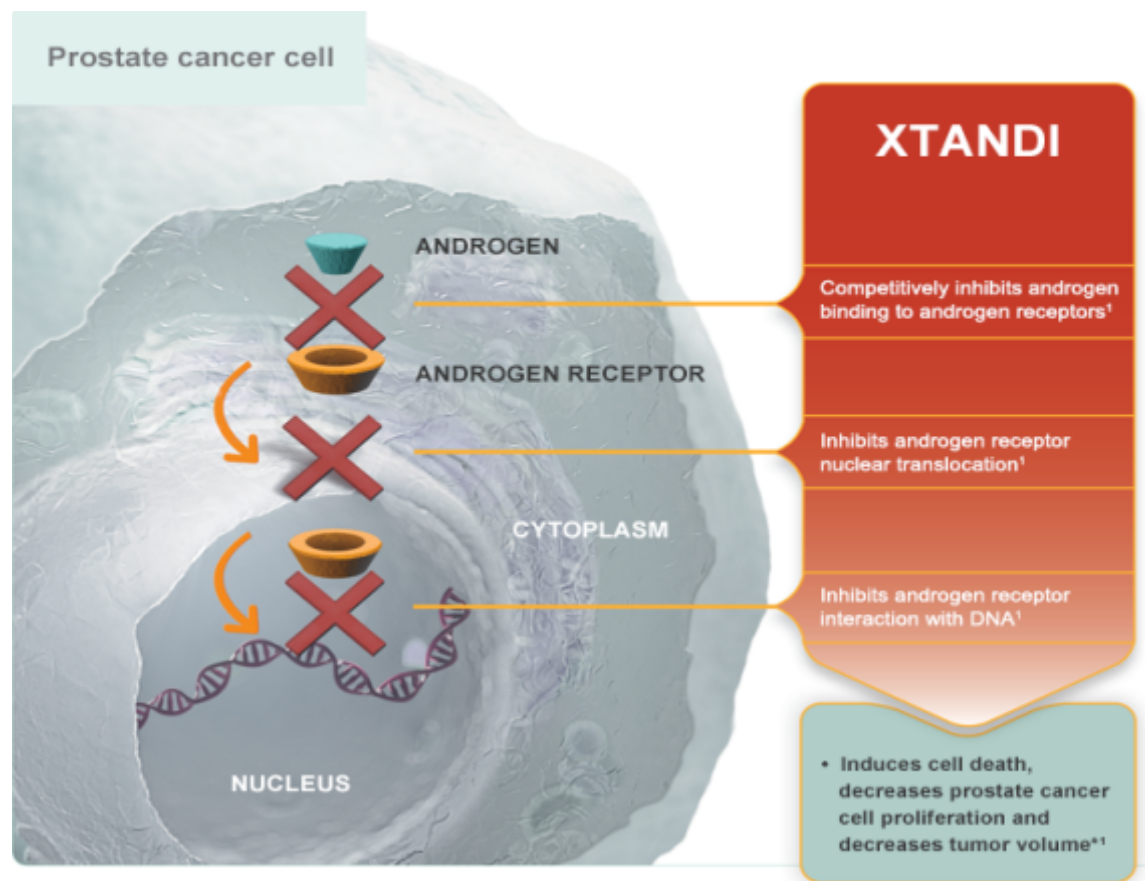
	Abiraterone		Placebo	
	G1-4	G 3-4	G1-4	G 3-4
Fatigue	47%	10%	44%	11%
Edemi	33%	2%	24%	1%
Ipokaliemia	18%	4%	12%	3%
Enzimi epatici	11%	6%	9%	4%
Ipertensione	11%	1%	8%	<1%
Cardiopatìa	16%	5%	12%	3%



Altre caratteristiche di abiraterone

- Sicuro nei pazienti con comorbidità cardiovascolare
- Efficace nel sottogruppo di pazienti con età > 75
- Efficace nel sottogruppo di pazienti con metastasi viscerali
- Efficace nel controllo del dolore e nella riduzione del rischio di SRE

Enzalutamide



*Based on preclinical data.

AFFIRM

1199 pts
End Point OS

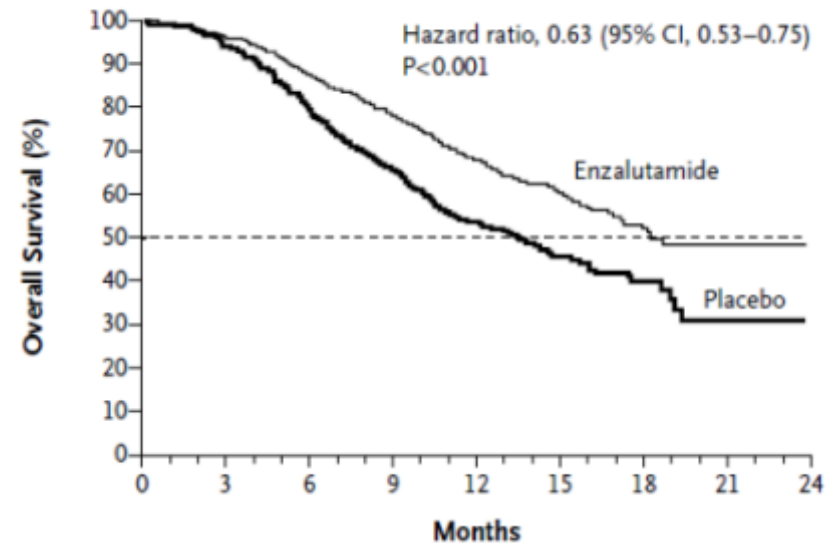


Placebo

Enzalutamide 160 mg/d

	PSA resp	mPFS	mS
Placebo	2%	8,3	13,6
Enzal	54%	NR	18,4

Overall Survival





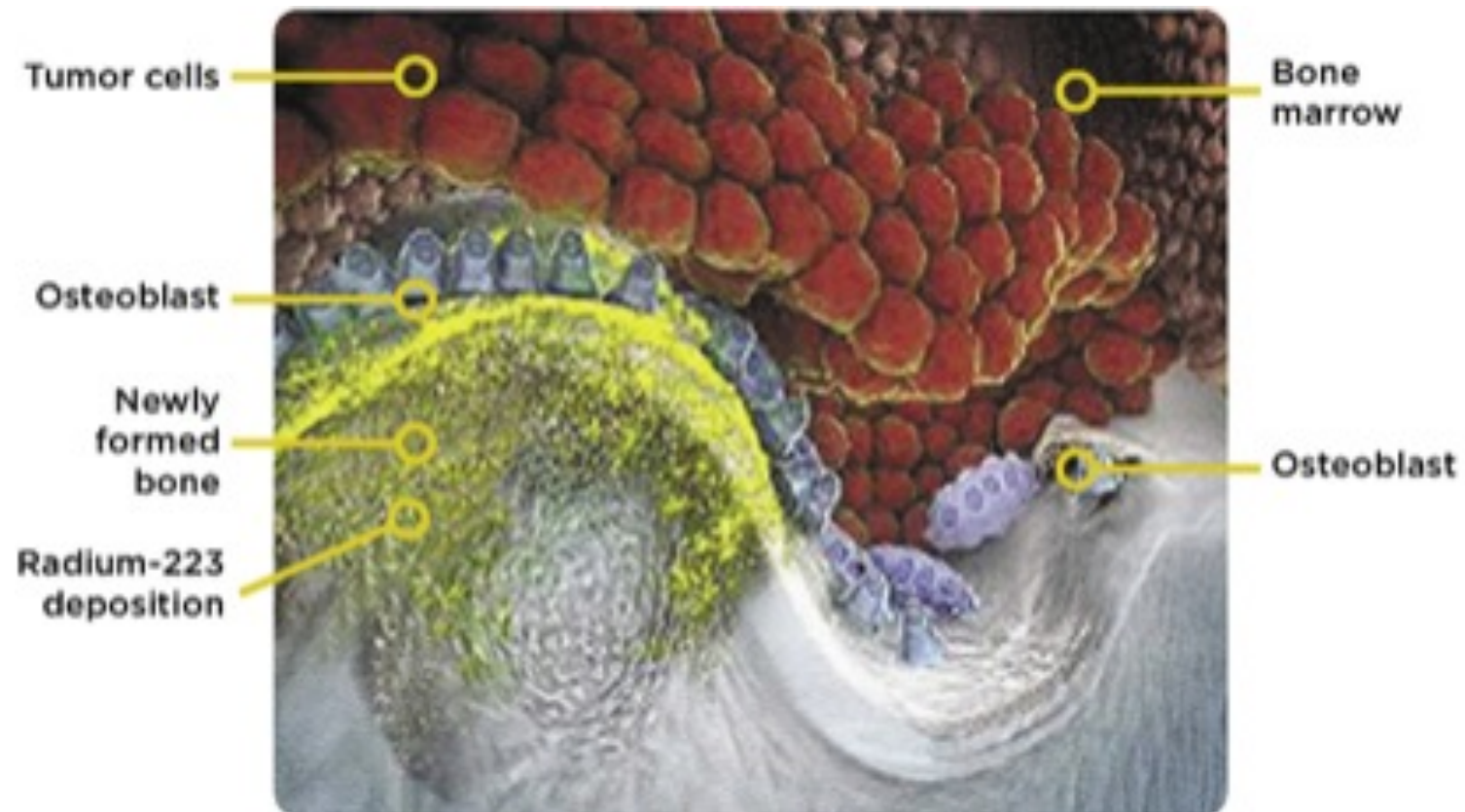
Obiettivi secondari

- Prolungamento del tempo a progressione del PSA (mediana 3 vs 8,3 mesi)
- Prolungamento del tempo al primo SRE (mediana 13,3 vs 16,7 mesi)
- Miglioramento della qualità di vita complessiva (FACT-P)

tossicità

	Enzalutamide		Placebo	
	G1-4	G 3-4	G1-4	G 3-4
Fatigue	34%	6%	29%	7%
Diarrea	21%	1%	18%	<1%
Caldane	20%	0	10%	0
Dolore muscolo-schel	14%	1%	10%	<1%
Cefalea	12%	<1%	6%	0
Cardiopatia	6%	1%	8%	2%

Alpharadin



ALSYMPCA

901 pts
 Bone mets
 57% prec Txt
 End Point OS

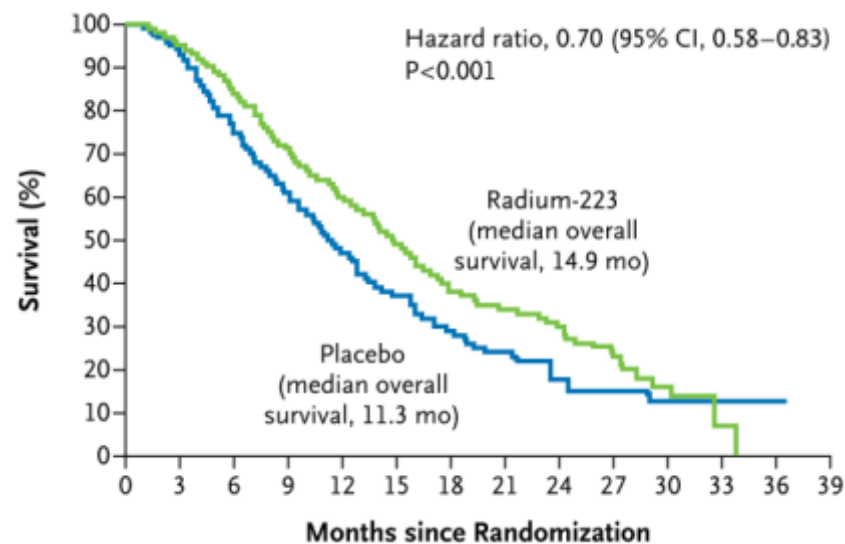


Ra-223 50kBq/Kg q28 x6

Placebo

	PSA resp*	mS	Time to first SRE
Placebo	6%	11,3	9,8
Ra-223	16%	14,9	15,6

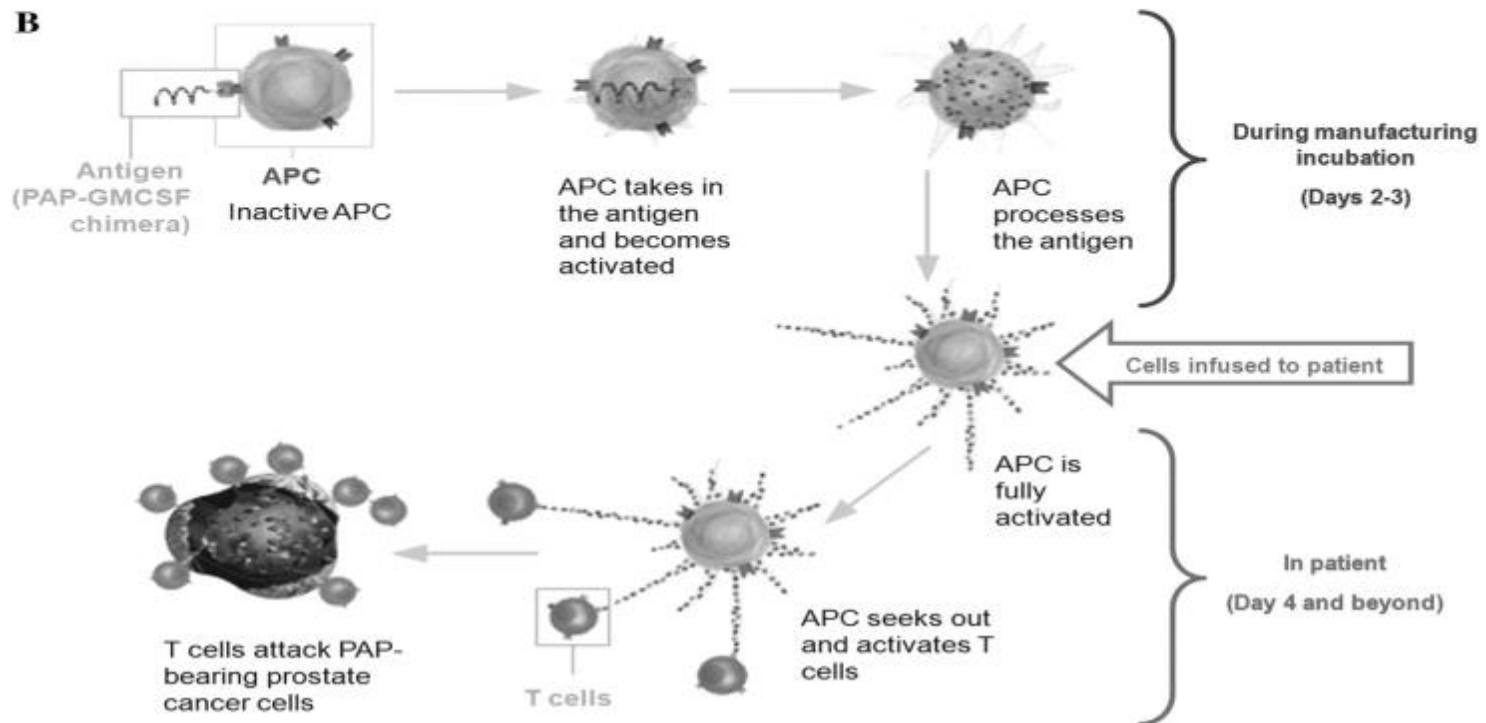
*riduzione > 30%



Tossicità

	Ra-223		Placebo	
	G1-4	G 3-4	G1-4	G 3-4
Anemia	31%	13%	31%	13%
Piastrinopenia	12%	6%	6%	2%
Neutropenia	5%	3%	1%	1%
Nausea	36%	2%	35%	2%
Vomito	18%	2%	14%	2%
Fatigue	26%	5%	26%	6%

Sipuleucel-T



IMPACT

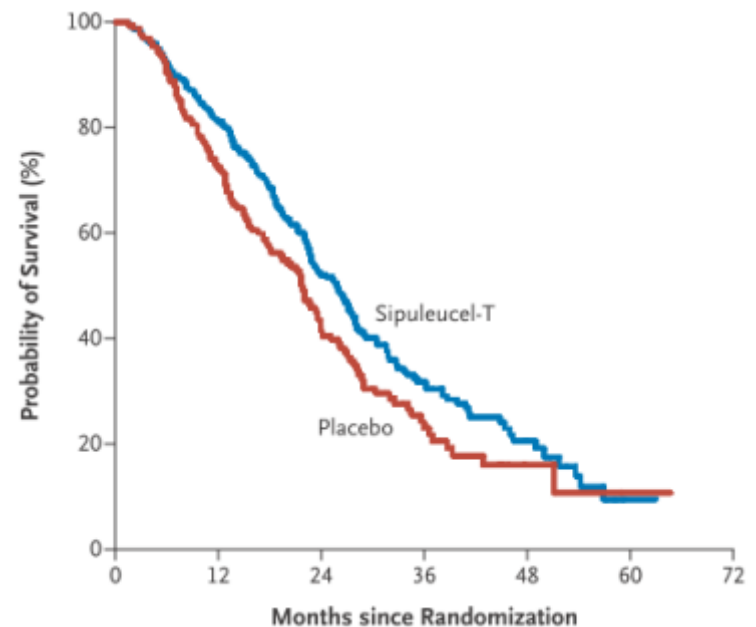
512 pts
Asymptomatic
20% prec Txt
End Point OS



Sipuleucel-T x 3

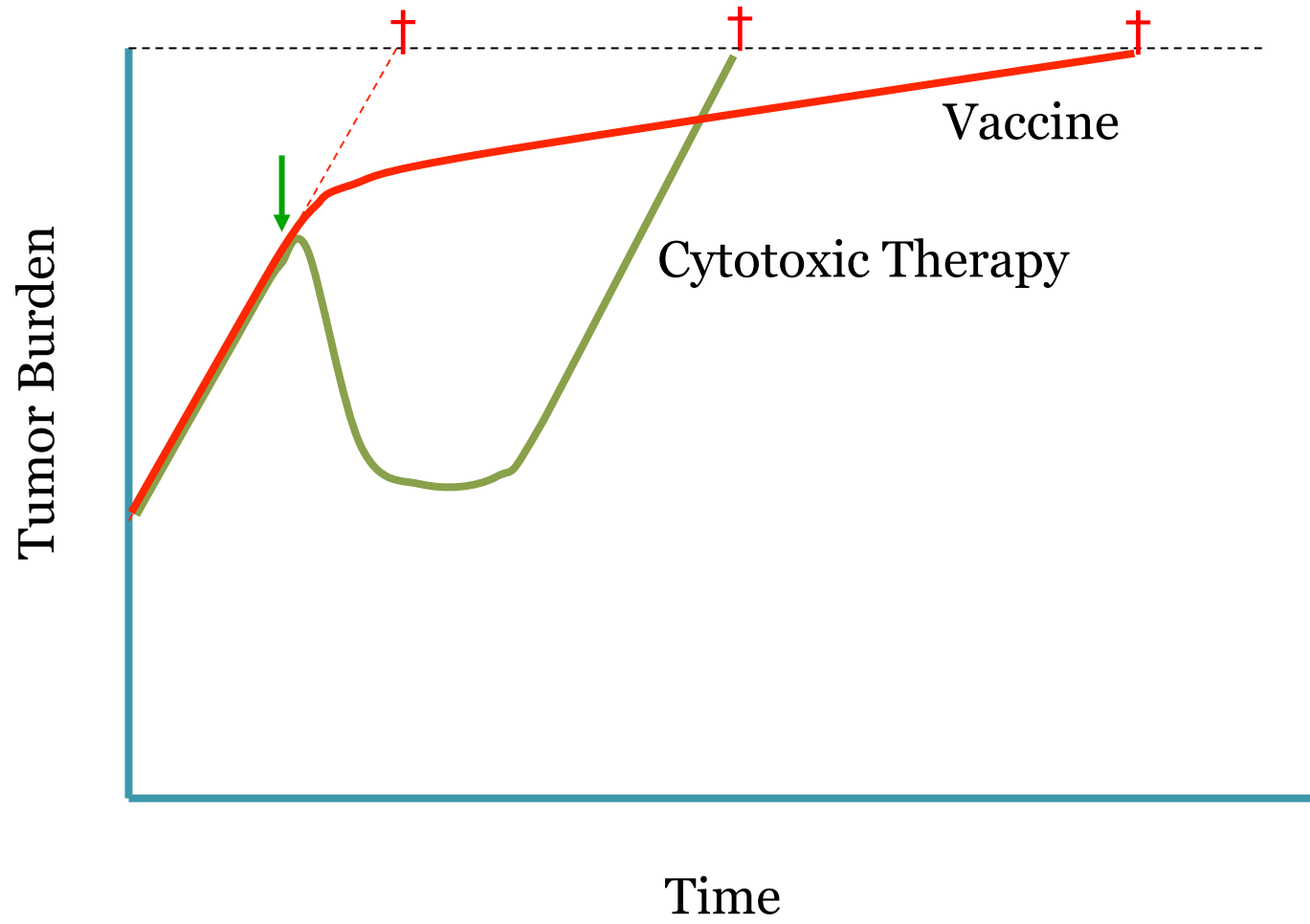
Placebo

	PSA resp	mS
Placebo	1,3%	21,7
Sipuleucel	2,6%	25,8



Kantoff PW et al, NEJM 2010

Tumor Growth Rate

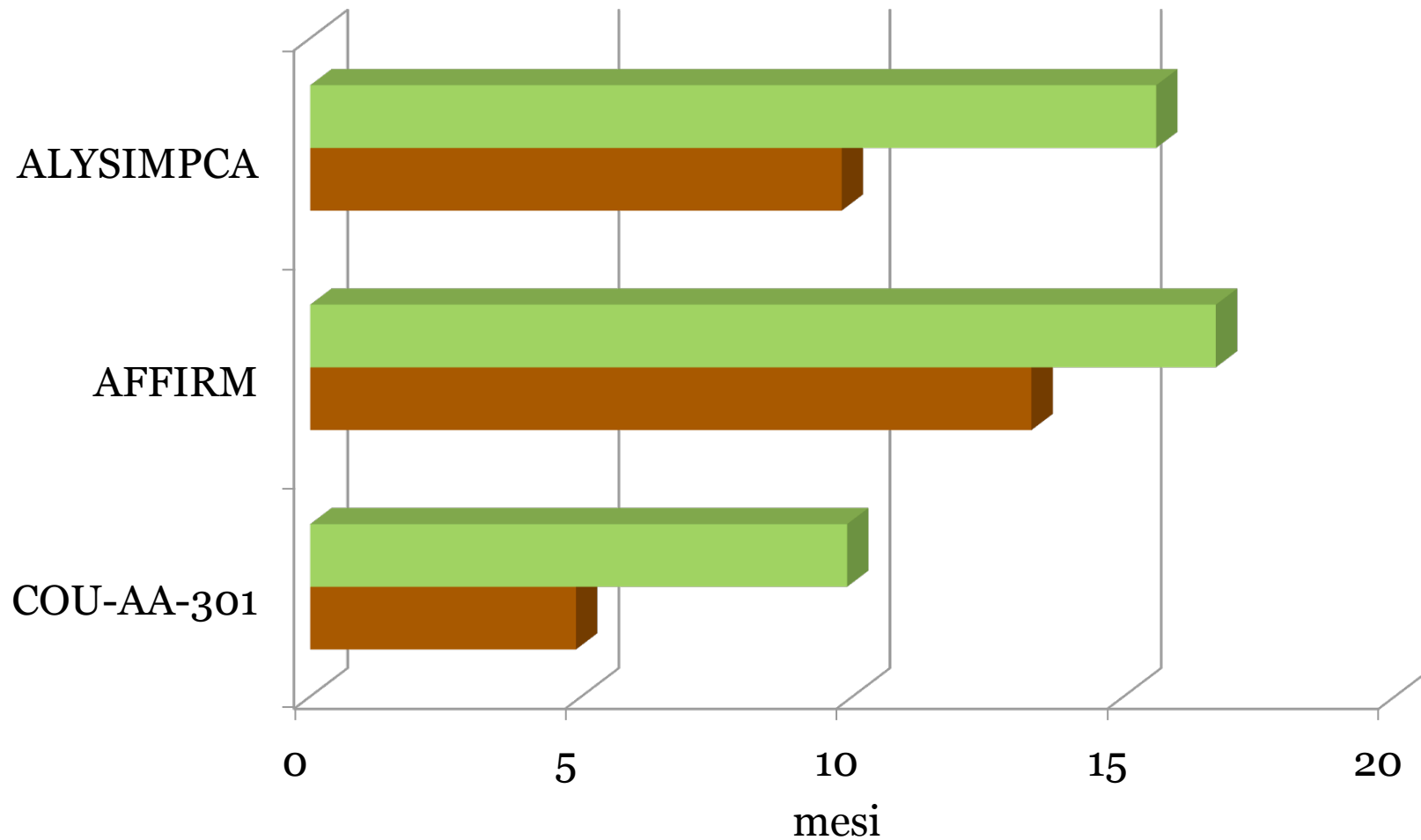




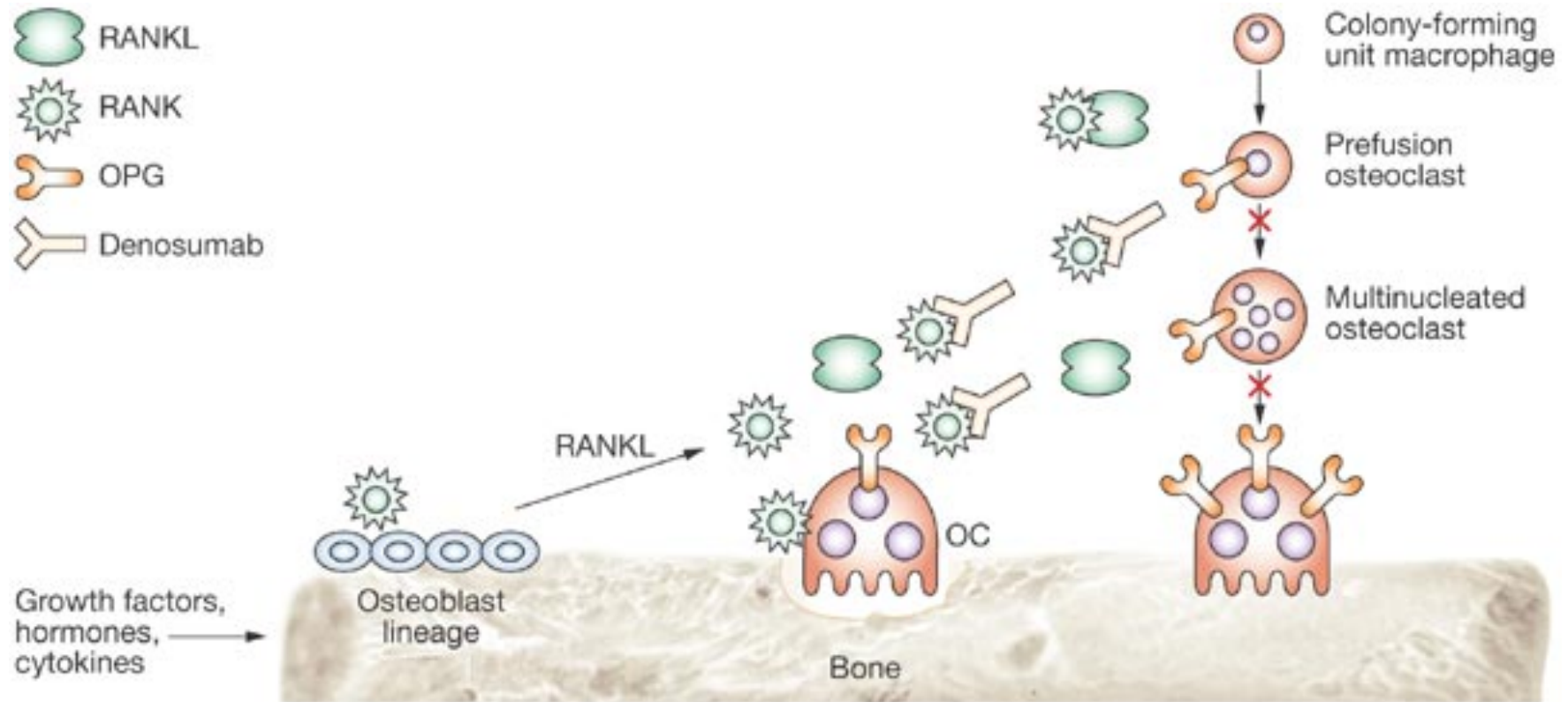
Carcinoma prostatico e eventi scheletrici

-  **Frattura**
-  **Radioterapia**
-  **Chirurgia sull'osso**
-  **Compressione midollare**

Nuovi farmaci e tempo a comparsa di eventi scheletrici



Denosumab



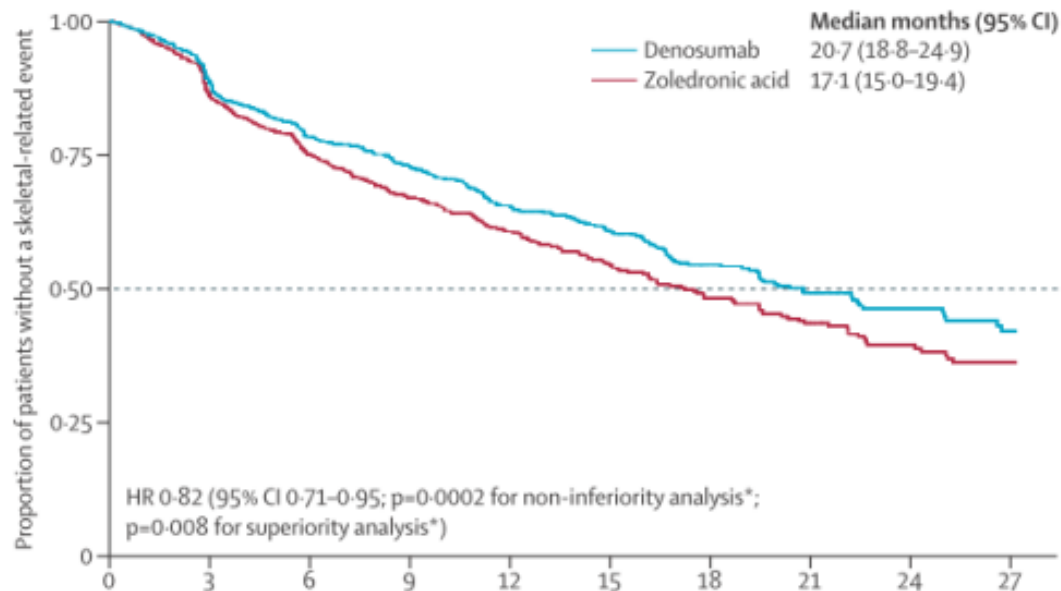
Denosumab

1901 pts
Bone mets
End Point: time
to first SRE
Non-inferiority

R

Denosumab 120mg q28 s.c.

Zoledronato 4 mg q28 e.v.



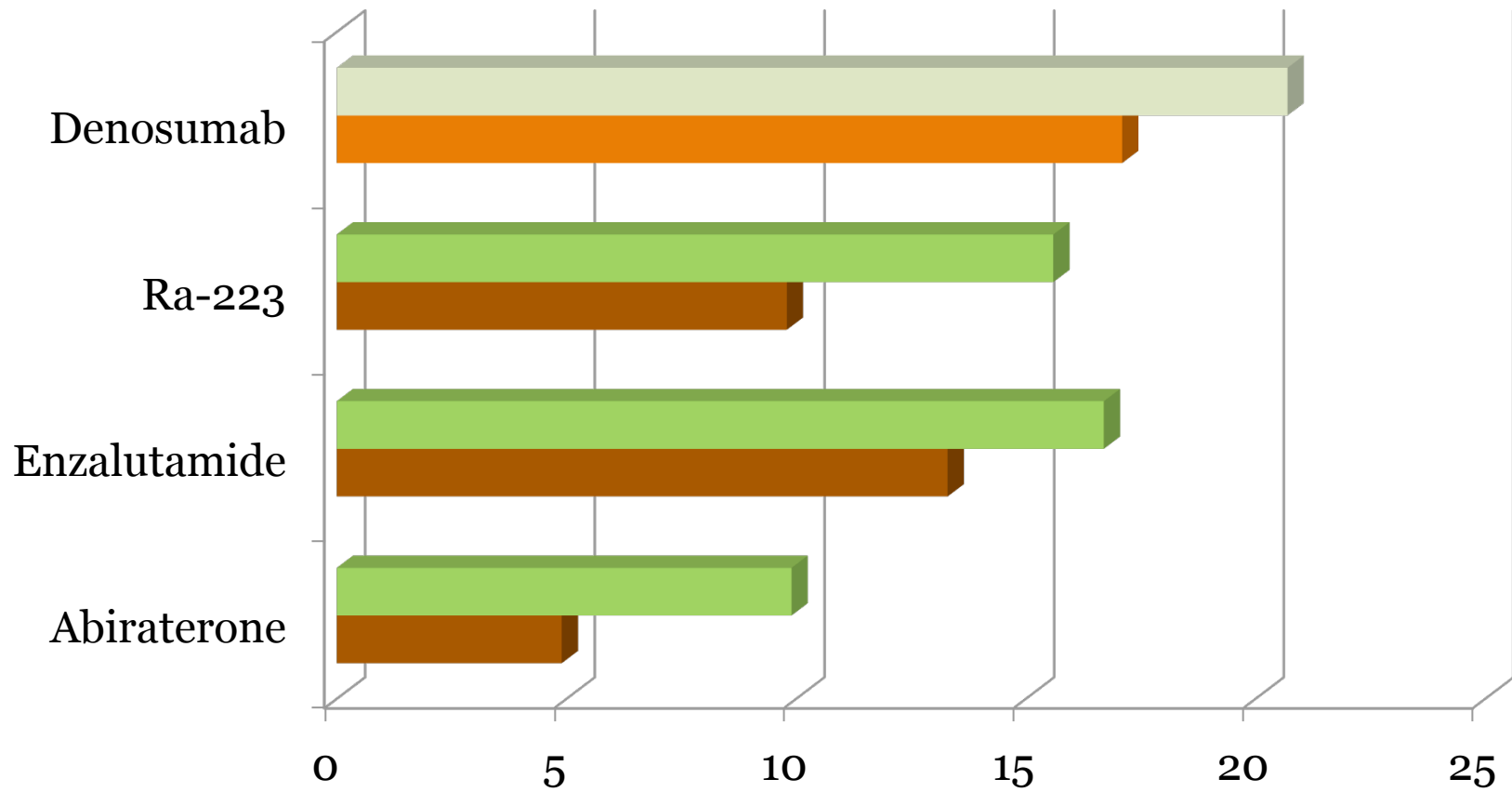
Altre caratteristiche di denosumab

- No effetto sulla sopravvivenza globale né sui livelli di PSA
- Non riportato effetto sul controllo del dolore
- Utilizzo di docetaxel nel 31-34% dei pazienti ma non riportato l'utilizzo di altri farmaci
- Non riduzione del numero assoluto di eventi

	Zoledronic acid (n=951)	Denosumab (n=950)
Total confirmed events	386 (41%)	341 (36%)
Radiation to bone	203 (21%)	177 (19%)
Pathological fracture	143 (15%)	137 (14%)
Spinal cord compression	36 (4%)	26 (3%)
Surgery to bone	4 (<1%)	1 (<1%)

Data are number (%).

Nuovi farmaci e tempo a comparsa di eventi scheletrici



Quando non trattare?

Cabazitaxel

	Patient number		HR (95% CI)
All randomised patients	755		0.70 (0.59–0.83)
ECOG status: 0, 1	694		0.68 (0.57–0.82)
ECOG status: 2	61		0.81 (0.48–1.38)

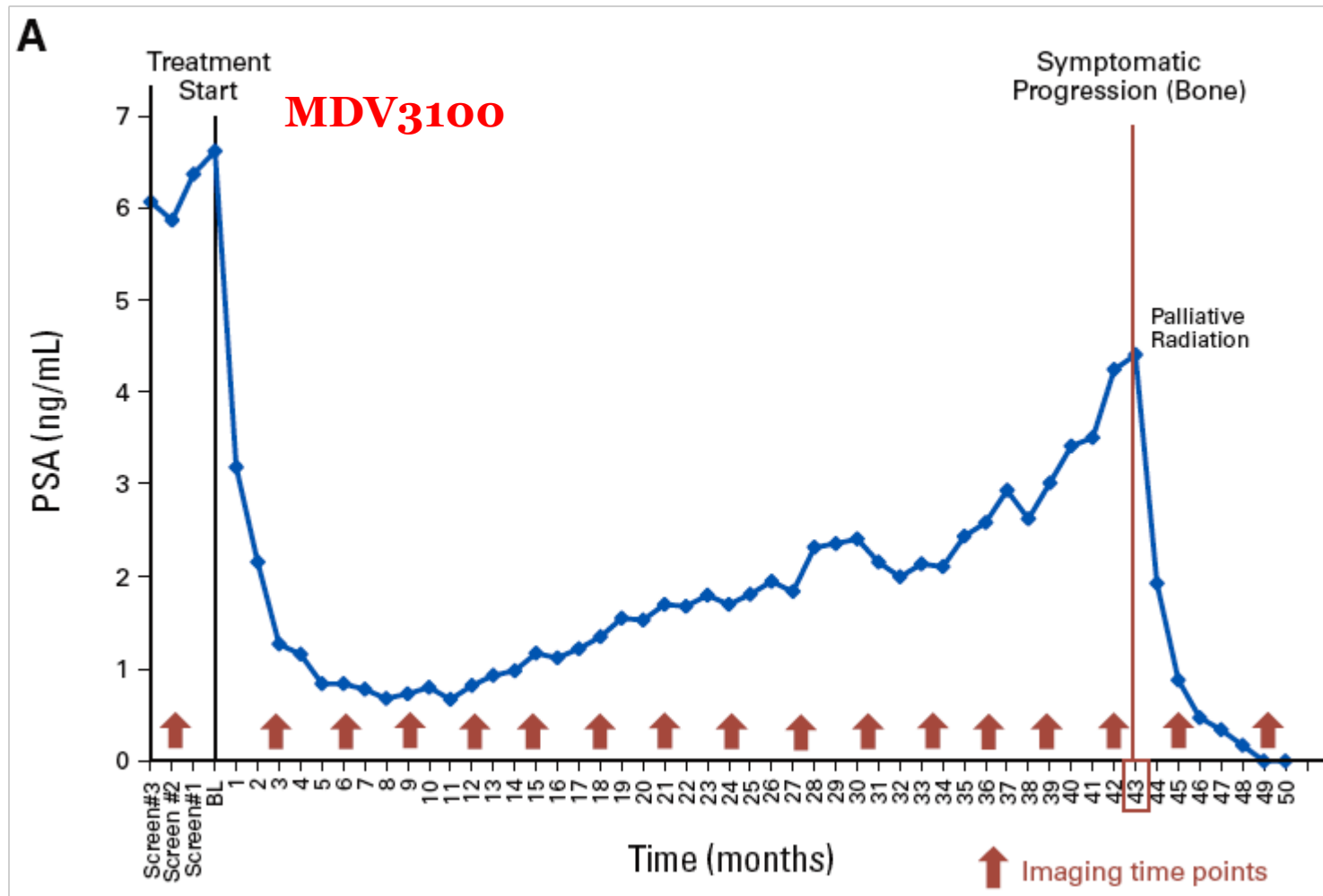
Abiraterone

	Overall Survival		Hazard Ratio for Death (95% CI)
	Abiraterone Acetate	Placebo	
All subjects	14.8	10.9	0.66 (0.56–0.79)
Baseline ECOG performance status score			
0 or 1	15.3	11.7	0.64 (0.53–0.78)
2	7.3	7.0	0.81 (0.53–1.24)



Enzalutamide

	No. of Patients	Enzalutamide		Placebo	Hazard Ratio (95% CI)
		median overall survival (mo)			
All patients	1199	18.4	13.6		0.63 (0.53–0.75)
Baseline ECOG performance status score					
0–1	1097	—	14.2		0.62 (0.52–0.75)
2	102	10.5	7.2		0.65 (0.39–1.07)

Che valore ha il monitoraggio del PSA?



Quanto costa?

	A ciclo	A trattamento	ICER/ QUALY	NICE
Cabazitaxel	3.175 €	19.050 € (6 cicli)	87.500£	
Abiraterone	2.745 €	19.800 € (8 mesi)	46.800 £	



Che cosa sappiamo

- Cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide e Ra-223 sono farmaci efficaci a progressione dopo docetaxel
- Abiraterone non funziona dopo enzalutamide e viceversa (dati di fase II)
- Oltre a conferire un beneficio in sopravvivenza riducono la sintomatologia dolorosa e ritardano la comparsa di SRE
- Vanno trattati i pazienti con PS 0-1. Da valutare con attenzione i PS 2
- Vanno trattati i pazienti con malattia evidente alle indagini strumentali (no i PSA+)

Che cosa non sappiamo

- Come vadano selezionati i pazienti per i diversi trattamenti
- Quale sia la sequenza ottimale
- Denosumab: utile anche in associazione con i nuovi farmaci?
- Quale debba essere la migliore integrazione con le terapie locali



COU-AA-302

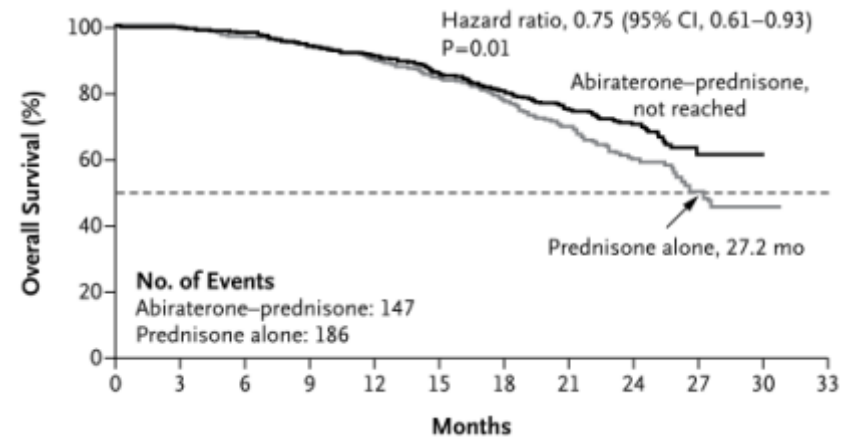
1088 pts
Asymptomatic
Endocrin-res
End Point OS



Placebo + prednisone

Abiraterone 1000 mg/d + prednisone

	PSA resp	mPFS	m S
Placebo	24%	5,6	NR
Abirat	62%	11,1	27,2

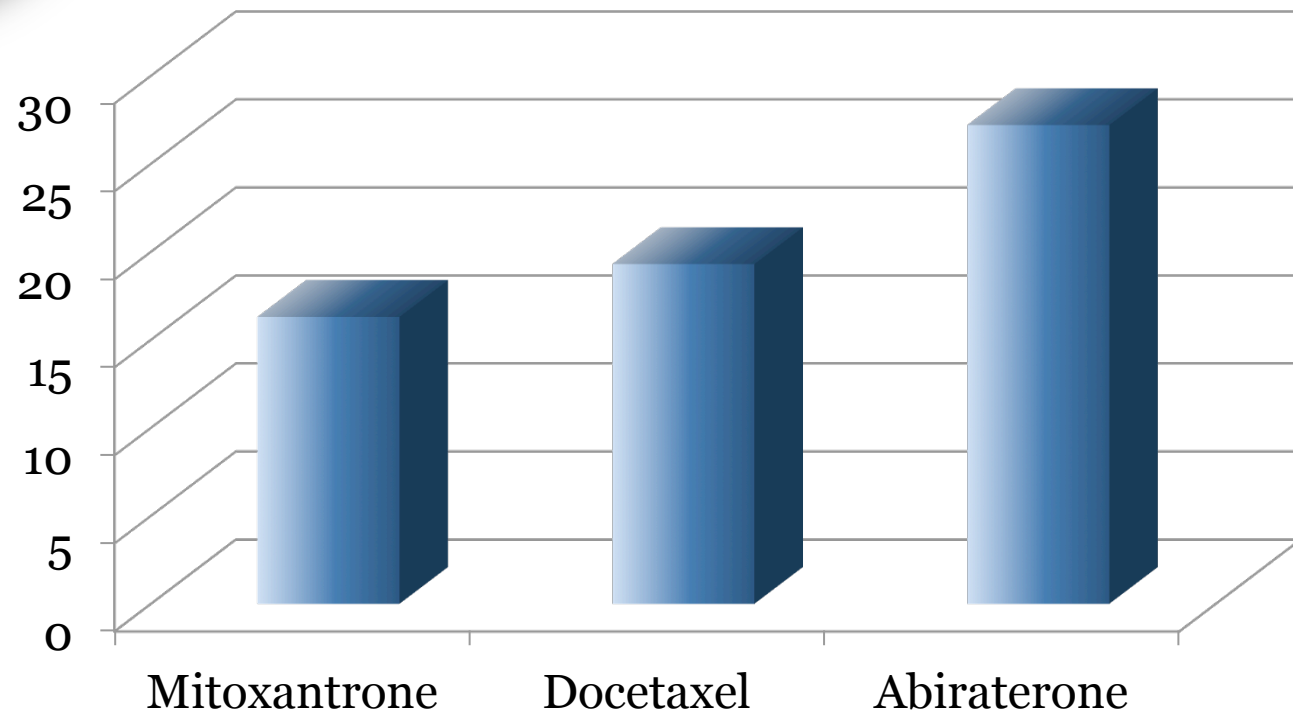


End-point secondari

	AA + P	Placebo + P		
	Median (months)	Median (months)	HR (95% CI)	P Value
Time to opiate use (cancer related pain)	NR	23.7	0.69 (0.57, 0.83)	<0.001
Time to chemotherapy initiation	25.2	16.8	0.58 (0.49, 0.69)	<0.001
Time to decline in ECOG PS by ≥ 1 point	12.3	10.9	0.82 (0.71, 0.94)	0.005
Time to PSA progression	11.1	5.6	0.49 (0.42, 0.57)	<0.0001



1994 – 2014: sopravvivenza mediana





gnumico@ausl.vda.it