



# Nouvelles hormonothérapies du cancer de la prostate : comment se retrouver dans les indications en 2019 ?

**Professeur Alain Ruffion, Urologue, Hospices Civils de Lyon**

**Docteur François Rozet, Urologue, Institut Mutualiste Montsouris, Paris**

# Liens d'intérêts Alain Ruffion

- **Soutien à la recherche**

- Boston Scientific, CL-Medical, Allergan, Ipsen, Takeda, Astellas, Medtronic, Coloplast, CL Medical, Steba, Janssen, Axonics

- **Activité d'expertise**

- Boston Scientific, CL-Medical, Allergan, Ipsen, Takeda, Astellas, Medtronic, Coloplast, CL Medical, Steba, Janssen, Axonics

- **Invité orateur**

- Astellas, Takeda, Pierre Fabre

- **Invité congrès**

- Astellas, Pierre Fabre, Ipsen
-

# Liens d'intérêts François Rozet

- **Soutien à la recherche**

- Astellas, Janssen, Takeda

- **Activité d'expertise**

- Bayer, Bouchara Recordati, Janssen, Ferring

- **Invité orateur**

- Astellas, Ferring, Ipsen, Janssen, Leo Pharma

- **Invité congrès**

- Astellas, Ipsen, Janssen
-

# M. Paul : profil et histoire de la maladie

- Profil général:
  - Marié, 3 enfants, entrepreneur dans le bâtiment
  - Sans antécédents, 58 ans , sportif, OMS 0
  - Trouble de la vidange vésicale depuis 6 mois traité par phytothérapie par son médecin traitant
  - Score IPSS = 11 Gêne: 1/5, Pas d'urgenturie
  - Pas d'hématurie macroscopique, pas d'ATCD d'infections urinaires ou brûlures mictionnelles
  - Absence de dysfonction érectile (IIEF5 = 23/25), 4 rapports par mois
- **Juin 2014 : diagnostic d'un cancer de la prostate de haut risque**
  - **PSA 15**
  - **8/12 biopsies positives (6 à D, 2 à G) sans effraction capsulaire, ISUP 4**
  - **IRM suspicion d'effraction capsulaire à D**
  - **Petcholine: Fixation intense à droite, pas d'atteinte ganglionnaire évidente**



Pixabay.COM Licence (<https://pixabay.com/photos/aged-man-elderly-man-old-man-1842327/>)

# M. Paul : profil et histoire de la maladie



Pixabay.com Licence (<https://pixabay.com/photos/aged-man-elderly-man-old-man-1842327/>)

## ● Profil général:

- Marié, 3 enfants, entrepreneur dans le bâtiment
- Sans antécédents, 58 ans, sportif, OMS 0
- Trouble de la vidange vésicale depuis 6 mois traité par phytothérapie par son médecin traitant
- Score IPSS = 11 Gêne: 1/5, Pas d'urgenturie
- Pas d'hématurie macroscopique, pas d'ATCD d'infections urinaires ou brûlures mictionnelles
- Absence de dysfonction érectile (IIEF5 = 23/25), 4 rapports par mois

## ● Juin 2014 : diagnostic d'un cancer de la prostate de haut risque

- **PSA 15**
- **8/12 biopsies positives (6 à D, 2 à G) sans effraction capsulaire, ISUP 4**
- **IRM suspicion d'effraction capsulaire à D**
- **Petecholine: Fixation intense à droite, pas d'atteinte ganglionnaire évidente**

## ● Quelles options thérapeutiques la RCP retiendra-t-elle probablement?

- A. Prostatectomie radicale avec curage étendu
- B. Prostatectomie radical sans curage
- C. Radiothérapie pelvienne (prostate et aires ganglionnaires pelviennes)+hormonothérapie courte
- D. Radiothérapie pelvienne (prostate et aires ganglionnaires pelviennes)+hormonothérapie longue
- E. Radiothérapie prostatique isolée

**Tableau 15** Classification de D'Amico.

|                      |   |
|----------------------|---|
| Faible risque        | PSA ≤ 10 ng/mL, et score de Gleason ≤ 6, et stade clinique T1c ou T2a       |
| Risque intermédiaire | PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b      |
| Risque élevé         | PSA > 20 ng/mL, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c |

| Recommandations   | Grade |
|---|-------|
| Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A | A     |
| Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B       | B     |
| Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C                | C     |



Pixabay.com Licence (<https://pixabay.com/photos/aged-man-elderly-man-old-man-1842327/>)

● Profil

**Tableau 20** Recommandations : la PT.

|  | Grade |
|--|-------|
| La PT peut être proposée dans la prise en charge du CaP de haut risque ou localement avancé. Il faut l'envisager sans préservation, avec un curage étendu, dans le cadre d'une approche multimodale. | A     |

| Juin | risqu  |  | Grade | Recommandation |
|------|--|--|-------|----------------|
| ●    | Irradiation ganglionnaire                            | recommandée pour les patients du groupe à haut risque de D'Amico             | B     | Recommandation |
|      |  | Dans ce cas, une irradiation en RCMI est recommandée.                        | A     | Recommandation |
|      | Association à l'HT: Groupe de haut risque de D'Amico | Une HT longue (au minimum 18 mois) associée à l'irradiation est recommandée. | A     | Recommandation |

● Quelles options thérapeutiques la RCP retiendra –t elle probablement?

- A. **Prostatectomie radicale avec curage étendu (option)**
- B. Prostatectomie radical sans curage
- C. Radiothérapie pelvienne (prostate et aires ganglionnaires pelviennes)+hormonothérapie courte
- D. **Radiothérapie pelvienne (prostate et aires ganglionnaires pelviennes)+hormonothérapie longue (standard)**
- E. Radiothérapie prostatique isolée

# M. Paul : histoire de la maladie



**Août 2014 : Prostatectomie totale (PT) par voie coelioscopique robot assistée avec curage ganglionnaire bilatéral étendu**

- **CR pièce opératoire : ISUP 4 / pT3aR1N1**
- PSA à 6 se et 3 mois: 0,10; puis 0,13, récupération des érections, porte une protection par jour
  - Réticence du patient à l'instauration de traitements complémentaires
  - Refus d'une hormonothérapie (HT) et d'une radiothérapie adjuvante

**Février 2015 (6 mois Hie) : récurrence biologique post PT**

- **Ré-ascension du PSA à 0,5 ng/mL**
  - **Incontinence urinaire d'effort persistante (1 garniture de sécurité)**
  - **Score IIEF5 = 9**
  - **OMS 0**
-

# M. Paul : histoire de la maladie



**Août 2014 : Prostatectomie totale (PT) par voie coelioscopique robot assistée avec curage ganglionnaire bilatéral étendu**

- **CR pièce opératoire : ISUP 4 / pT3aR1N1**
- PSA à 6 se et 3 mois: 0,10; puis 0,13, récupération des érections, porte une protection par jour
  - Réticence du patient à l'instauration de traitements complémentaires
  - Refus d'une hormonothérapie (HT) et d'une radiothérapie adjuvante

**Février 2015 (6 mois Hie) : récurrence biologique post PT**

- **Ré-ascension du PSA à 0,5 ng/mL**
- **Incontinence urinaire d'effort persistante (1 garniture de sécurité)**
- **Score IIEF5 = 9**
- **OMS 0**

Chez ce patient, quelles options thérapeutiques de rattrapage post PT sont envisageables ?

- 1) Radiothérapie prostate (76 Gy) + HT courte (6mois)
- 2) Radiothérapie prostate (76 Gy) + HT longue (> 18 mois)
- 3) Irradiation pelvienne complémentaire à l'irradiation prostatique
- 4) Poursuite Surveillance active
- 5) Hormonothérapie seule

**Tableau 37** Définitions de la récurrence biologique en fonction du type de traitement du cancer de la prostate.

| Traitement                            | Définition de la récurrence biologique                         |
|---------------------------------------|--|
| Prostatectomie totale [7]             | PSA > 0,2 ng/mL et ascendant confirmé par 2 dosages successifs |
| Radiothérapie ± hormonothérapie [255] | PSA Nadir + 2 ng/mL  |
| Curiethérapie [255]                   | PSA Nadir + 2 ng/mL  |
| HIFU [263]                            | PSA Nadir + 1,2 ng/mL  |



**Tableau 39** Traitement de la récurrence locale après PT.

|   | Grade |
|---|-------|
| La surveillance peut être proposée en cas de récurrence biologique après PT et de facteur pronostic favorable : Temps de récurrence > 3 ans, PSA-DT > 12 mois, SG < 7   | A     |
| La radiothérapie de rattrapage (66Gy) peut être proposée en cas de RB après PT, surtout si il existe des facteurs de récurrence locale : marges positives, PSA-DT long, récurrence tardive, pas d'atteinte ganglionnaire Elle doit être réalisée précocement (PSA<0,5ng/ml) | B     |
| En cas de RB de haut risque, une hormonothérapie associée à la RT peut être proposée.   | A     |

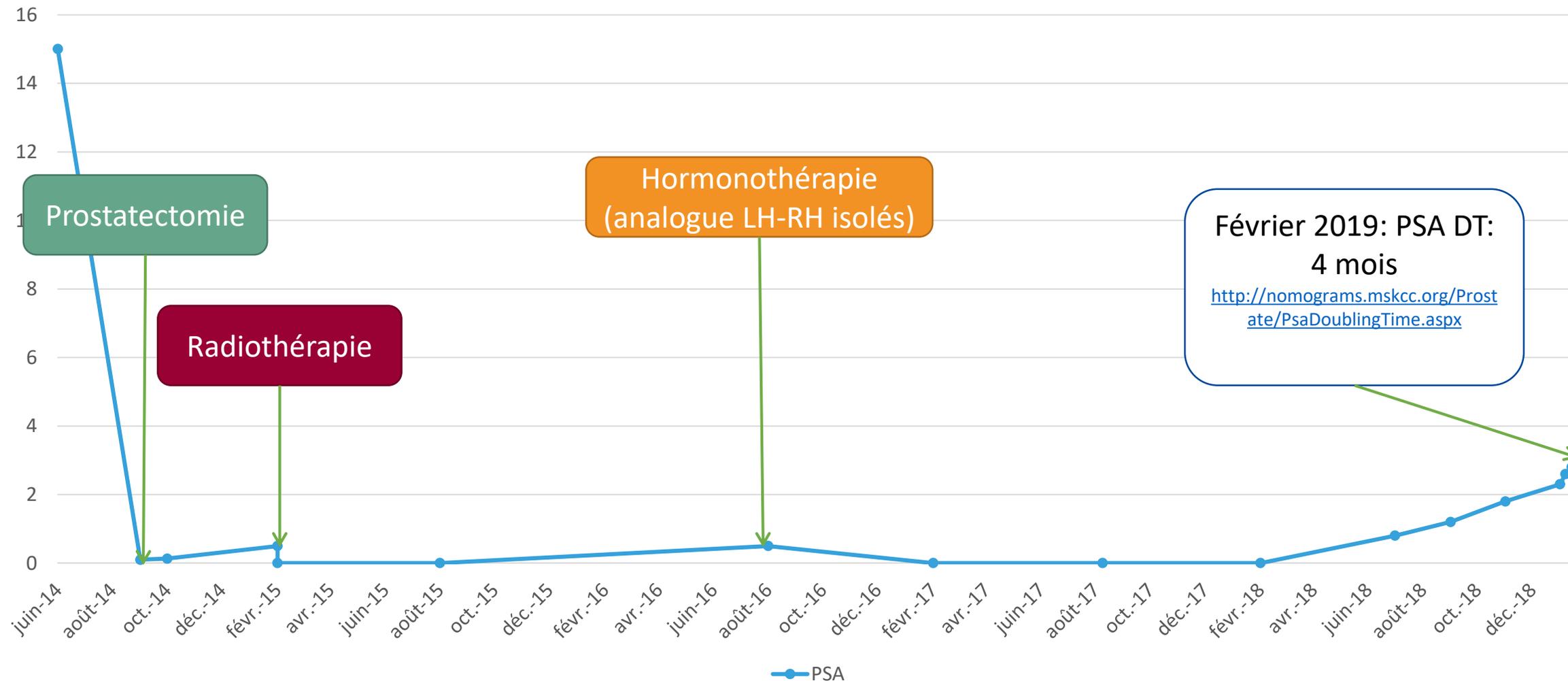
chez ce patient, quelles options thérapeutiques de rattrapage post PT sont envisageables ?

- 1) Radiothérapie prostate (66 Gy) + HT courte (6mois)
- 2) Radiothérapie prostate (66 Gy) + HT longue (> 18 mois)
- 3) Irradiation pelvienne complémentaire à l'irradiation prostatique
- 4) Poursuite Surveillance active
- 5) Hormonothérapie seule

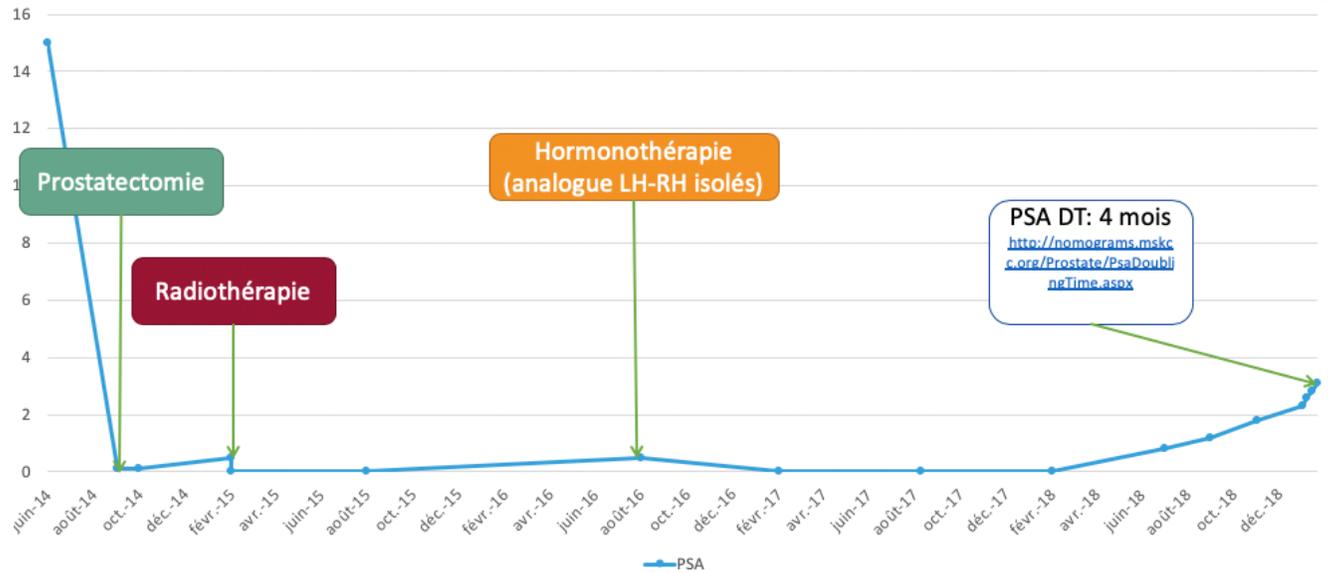
| Recommandations   | Grade |
|---|-------|
| Bleu foncé : niveau de preuve élevé / recommandation incontournable / grade A | A     |
| Bleu moyen : niveau de preuve robuste / recommandation solide / grade B       | B     |
| Bleu clair : niveau de preuve faible / Avis d'expert / grade C                | C     |

# M. Paul : évolution de la maladie

PSA



# Bilan d'extension



● A cette étape quel bilan vous paraît pertinent?

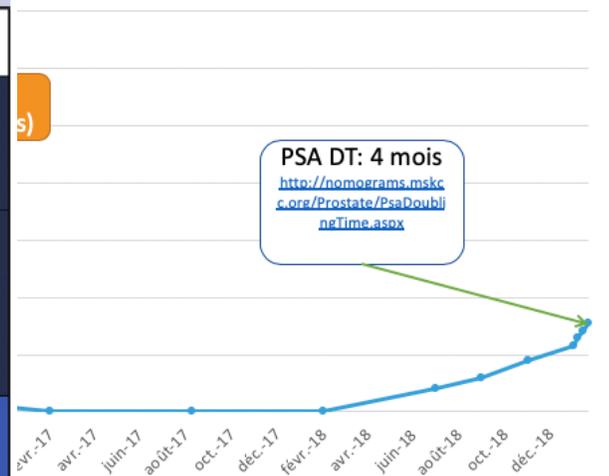
- 1) TDM TAP
- 2) Scintigraphie osseuse
- 3) PET choline
- 4) PET PSMA
- 5) Testostéronémie totale

# Bilan d'extension



Tableau 38 Bilan d'imagerie à réaliser en cas de RB après traitement local.

|   | Grade |
|---|-------|
| Un bilan complet par TDM ± scintigraphie osseuse est indiquée si PSA >10 ng/ml ou cinétique rapide  |       |
| Après PT<br>- Si PSA < 1ng/ml, pas d'imagerie ou TEP-PSMA<br>- Si PSA > 1ng/ml, TEP choline ou TEP-PSMA   |       |
| Après RT<br>- Un TEP doit être proposé pour rechercher une récurrence locale ou ganglionnaire accessible à un traitement de rattrapage ou des métastases à distance.<br>- Une IRM doit être proposée en cas de suspicion de récurrence locale isolée accessible à un traitement de rattrapage |       |



● A cette étape quel bilan d'imagerie vous paraît pertinent?

- 1) TDM TAP
- 2) Scintigraphie osseuse
- 3) PET choline
- 4) PET PSMA
- 5) Testostéronémie totale

# M. Paul : Résultat du bilan (Février) et proposition thérapeutique



- **Février 2019 :**
  - **Récidive biologique 55 mois post PT et 31 mois après HT au long cours**
  - **Résistance à la castration**
  - **PSA à 3,1 (21/01/2019); PSADT = 4 mois**
- **Le TDM TAP et la scintigraphie osseuse ne retrouvent pas de lésions secondaires**

Tableau 41 Recommandations sur la définition du CPRC.

Taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dL ou 1.7 nmol/L

Progression biochimique : trois augmentations de PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL

ou

Progression radiographique définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [291])

Une progression symptomatique seule apparaît équivoque et n'est pas suffisante

En RCP, à ce stade de la maladie, quelle prise en charge pouvez vous proposer en 09/2019 ?

- 1) Poursuite de l'HT seule
- 2) HT + apalutamide
- 3) HT + darolutamide
- 4) HT + enzalutamide
- 5) HT + acétate d'abiratérone
- 6) HT + docétaxel

## Recommandation CPRC

## Grade

Chez un patient en récurrence biologique après traitement local et sans métastases apparentes, traité par suppression androgénique et chez qui survient une résistance à la castration (CPRC MO), il est recommandé de compléter la suppression androgénique par l'enzalutamide ou l'apalutamide

- PSA à 3,1 (21/01/2019); PSADT = 4 mois

- **Le TDM TAP et la scintigraphie osseuse ne retrouvent pas de lésions secondaires**

# an (Février) et proposition thérapeutique



post PT et 31

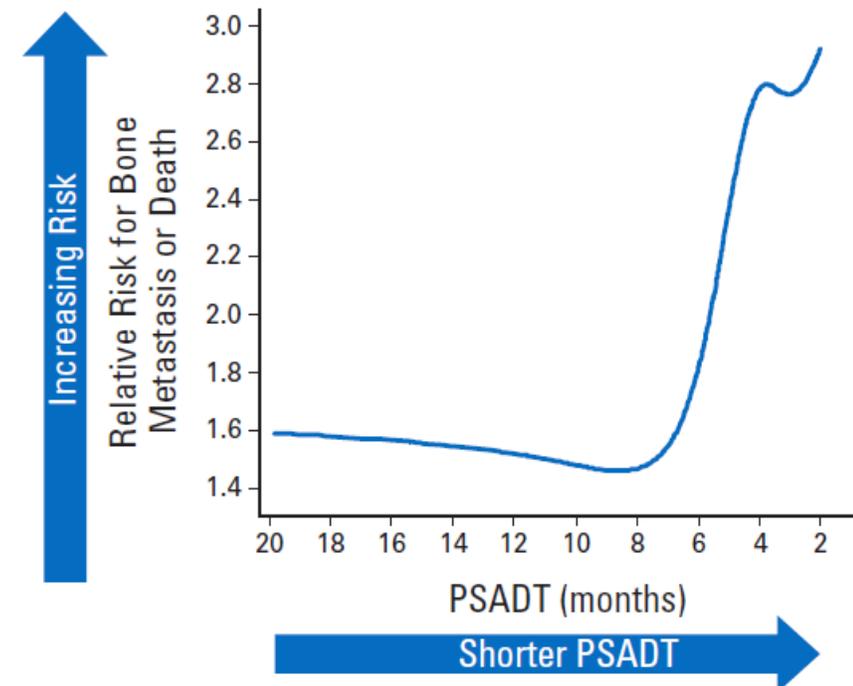
En RCP, à ce stade de la maladie, quelle prise en charge pouvez vous proposer en 09/2019 ?

- 1) Poursuite de l'HT seule
- 2) **HT + apalutamide**
- 3) HT + darolutamide
- 4) **HT + enzalutamide**
- 5) HT + acétate d'abiratérone
- 6) HT + docétaxel

| Recommendation   | Strength rating |
|--|-----------------|
| Offer apalutamide or enzalutamide to patients with M0 CRPC and a high risk of developing metastasis (PSA-DT $\leq$ 10 months) to prolong time to metastases. | Strong          |

# La phase de **résistance à la castration** annonce un **risque évolutif** chez certains patients qui n'ont pourtant pas de métastase diagnostiquée

- Association entre **PSADT court** et **risque plus élevé** de la survenue de **métastases (os) ou décès**<sup>1,2</sup>
- Patients nmCRPC à haut risque :
  - **PSADT + court**
  - **risque + important de développer des métastases**<sup>2,3</sup>



# Etudes pivotales

## SPARTAN<sup>1</sup>

n = 1207

**Apalutamide  
240 mg/jour + ADT**

- Étude de phase III publiée (Avril 2018)
- nmCRPC (n= 1207)
- Haut risque : PSADT ≤ 10 mois

## PROSPER<sup>2</sup>

n = 1401

**Enzalutamide  
160 mg/jour + ADT**

- Étude de phase III publiée (Juin 2018)
- nmCRPC (n= 1207)
- Haut risque : PSADT ≤ 10 mois
- PSA ≥ 2 ng/mL

## ARAMIS<sup>3</sup>

n = 1509

**Darolutamide  
1200 mg (2 x 300 mg x 2/J)  
+ ADT**

- Étude de phase III publiée (Février 2019)
- nmCRPC (n= 1207)
- Haut risque : PSADT ≤ 10 mois
- PSA ≥ 2 ng/mL

## Critère primaire :

Survie sans métastases (MFS) ou décès

1. Smith MR, *et al.* Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.

2. Hussain M, *et al.* Enzalutamide in Men with Non metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.

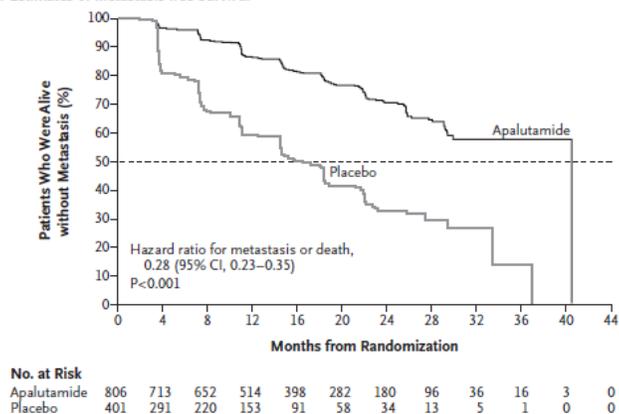
3. Fizazi K, *et al.* Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.

# SPARTAN, PROSPER, ARAMIS<sup>1,2,3</sup>

## Survie sans métastases ou décès (MFS : critère primaire)

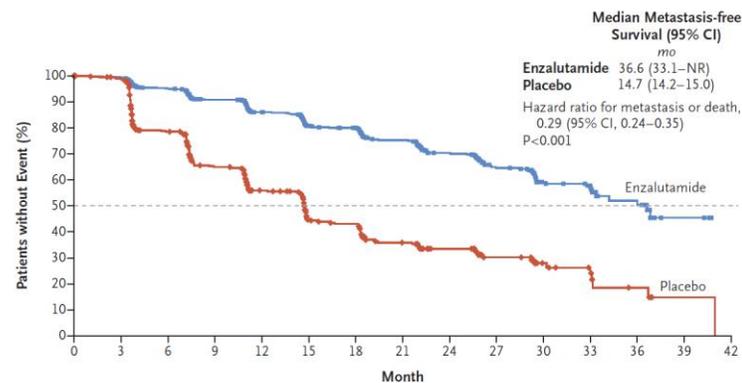
### SPARTAN (apalutamide)

A Kaplan–Meier Estimates of Metastasis-free Survival



- Diminution de 72 % du risque de métastases ou décès (MFS)
- Médiane MFS (mois) : 40,5 mois vs 16,2 mois
- MFS : + 24 mois
- Suivi médian : 20,3 mois

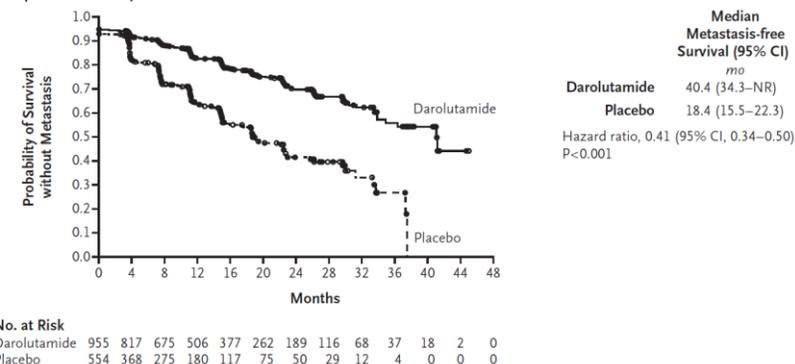
### PROSPER (enzalutamide)



- Diminution de 71 % du risque de métastases ou décès (MFS)
- Médiane MFS (mois) : 36,6 mois vs 14,7 mois
- MFS : + 22 mois
- Suivi médian : 18,5 mois

### ARAMIS (darolutamide)

A Kaplan–Meier Analysis of Metastasis-free Survival



- Diminution de 59 % du risque de métastases ou décès (MFS)
- Médiane MFS (mois) : 40,4 mois vs 18,4 mois
- MFS : + 24 mois
- Suivi médian : 17,9 mois

1. Smith MR, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.  
 2. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Non metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.  
 3. Fizazi K, et al. Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. [Epub ahead of print]

# SPARTAN, PROSPER, ARAMIS<sup>1,2,3</sup>

## Survie globale (critère secondaire)

- Pas de significativité en terme d'OS – Données non matures

|   | SPARTAN <sup>1</sup><br>Patients<br>nmCRPC (n= 1207)<br>Haut risque<br>PSADT ≤ 10 mois |  | PROSPER <sup>2</sup><br>Patients<br>nmCRPC (n=1401)<br>Haut risque<br>PSADT ≤ 10 mois ; PSA ≥ 2 ng/L |                                   | ARAMIS <sup>3</sup><br>Patients<br>nmCRPC (n=1509)<br>Haut risque<br>PSADT ≤ 10 mois ; PSA ≥ 2 ng/L |                                    |
|---|--|--|--|-----------------------------------|---|------------------------------------|
| Critères secondaires<br>vs Placebo,<br>Médiane (mois) | Apalutamide<br>+ ADT <sup>1</sup><br>(n = 806)   | HR (IC95%)<br>p value                          | Enzalutamide<br>+ ADT <sup>2</sup><br>(n = 933)  | HR (IC95%)<br>p value             | Darolutamide<br>+ ADT <sup>3</sup><br>(n = 955)   | HR (IC95%)<br>p value              |
| Survie globale<br>(mois)                              | NA<br>vs 39  | 0,70<br>(0,47 – 1,04)<br>p = 0,07 <sup>a</sup> | NA<br>vs NA  | 0,80<br>(0,58 – 1,09)<br>p = 0,15 | NA<br>vs NA   | 0,71<br>(0,50 – 0,99)<br>p = 0,045 |

a. Did not cross the O'Brien–Fleming efficacy boundary (OBF) of 0.00008 / NA = Non atteinte

1. Smith MR, *et al.* Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.

2. Hussain M, *et al.* Enzalutamide in Men with Non metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.

3. Fizazi K, *et al.* Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. [Epub ahead of print]

# SPARTAN, PROSPER, ARAMIS<sup>1,2,3</sup>

## Effets indésirables

| Calendrier de Monitoring <sup>a</sup> | SPARTAN   |                  | PROSPER                        |                  | ARAMIS                         |                  |
|---------------------------------------|---|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
|                                       | Toutes les 4 sem - cycle 1-6<br>Toutes les 8 sem - cycle 7-13<br>Toutes les 16 sem - après cycle 13 |                  | Toutes les 16 semaines         |                  | Toutes les 16 semaines         |                  |
|                                       | APA <sup>1,2</sup><br>(n = 803)   | PBO<br>(n = 398) | ENZA <sup>3</sup><br>(n = 930) | PBO<br>(n = 465) | DARO <sup>4</sup><br>(n = 954) | PBO<br>(n = 554) |
| Durée médiane du tt à l'essai (mois)  | 16,9  | 11,2             | 18,4                           | 11,1             | 14,8                           | 11               |
| Tout Els, % ( $\Delta\%$ )            | 96,5 <b>(+3,3)</b>  | 93,2             | 87 <b>(+10)</b>                | 77               | 83,2 <b>(+6,3)</b>             | 76,9             |
| Tout Els sérieux, % ( $\Delta\%$ )    | 24,8 <b>(+1,7)</b>  | 23,1             | 24 <b>(+6)</b>                 | 18               | 24,8 <b>(+4,8)</b>             | 20,0             |
| <b>Els (tous grades), %</b>           |   |                  |                                |                  |                                |                  |
| Fatigue                               | 30,4  | 21,1             | 33,0                           | 14,0             | 12,1                           | 8,7              |
| Hypertension                          | 24,8  | 19,8             | 12,0                           | 5,0              | 6,6                            | 5,2              |
| Rash                                  | 23,8  | 5,5              | NR                             | NR               | 2,9                            | 0,9              |
| Chutes                                | 15,6  | 9,0              | 11,0                           | 4,0              | 4,2                            | 4,7              |
| Fractures                             | 11,7  | 6,5              | NR                             | NR               | 4,2                            | 3,6              |
| Troubles mentaux                      | 5,1   | 3,0              | 5,0                            | 2,0              | 0,4                            | 0,2              |
| Convulsions, n (%)                    | 2 (0,2)   | 0                | 3 (<1)                         | 0                | 2 (0,2)                        | 1 (0,2)          |

1. Smith MR, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18 (and Suppl and protocol).

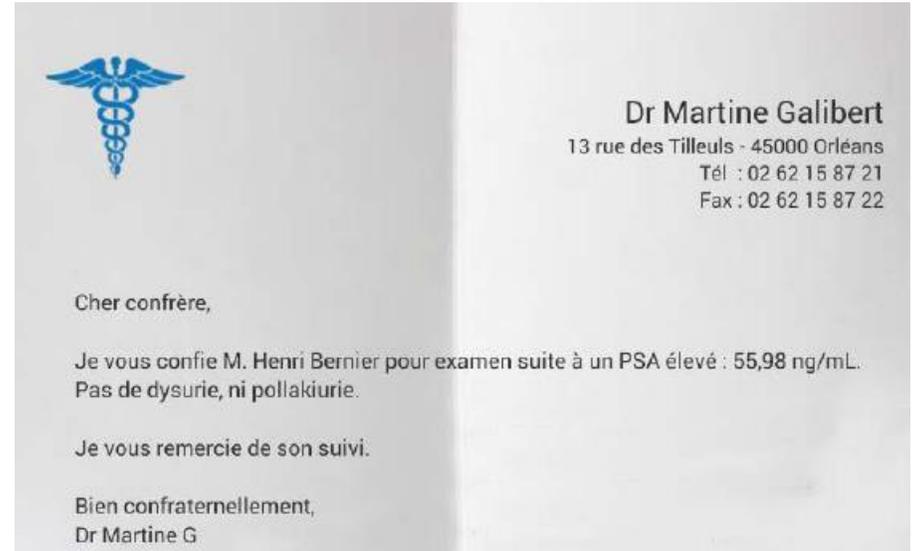
2. Saad F, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416.

3. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Non metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474 (and Suppl and Protocol).

4. Fizazi K, et al. Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. [Epub ahead of print] (and suppl appendix and protocol).

# M. Jean

- 70 ans
- Marié, 2 enfants, retraité
- Adressé par médecin traitant : **PSA 55**
- 1,79 m / 89 kg / IMC = 28
- ATCD médicaux
  - Tabagisme sevré (4 pa)
  - HTA contrôlée et dyslipidémie traitée
- ATCD familiaux : non



## Bilan

- Chez ce patient présentant **un taux de PSA élevé toucher rectal anormal**, des biopsies sont réalisées
  - **12 BP → 7 BP +**
  - **ISUP 4**
-

# Diagnostic

- Cancer de la prostate métastatique d'emblée avec atteintes ganglionnaires et osseuses
  - T3bN1M1
  - Plus de 4 métastases osseuses dont une hors rachis
  - ISUP 4
  - Patient asymptomatique



# Schéma thérapeutique

- Dans le cadre d'une RCP, quel traitement proposeriez-vous au patient ?
    - 1) Hormonothérapie seule
    - 2) Hormonothérapie + docétaxel
    - 3) Hormonothérapie + acétate d'abiratérone + prednisone
    - 4) Hormonothérapie + enzalutamide
    - 5) Hormonothérapie + apalutamide
    - 6) Essais thérapeutiques
-

# Quel(s) élément(s) retenir?

- Age
- Score de Gleason
- Métastatique au diagnostic
- Haut volume comme défini dans l'étude **CHAARTED**
- Haut risque selon **LATITUDE**
- Qualité de vie

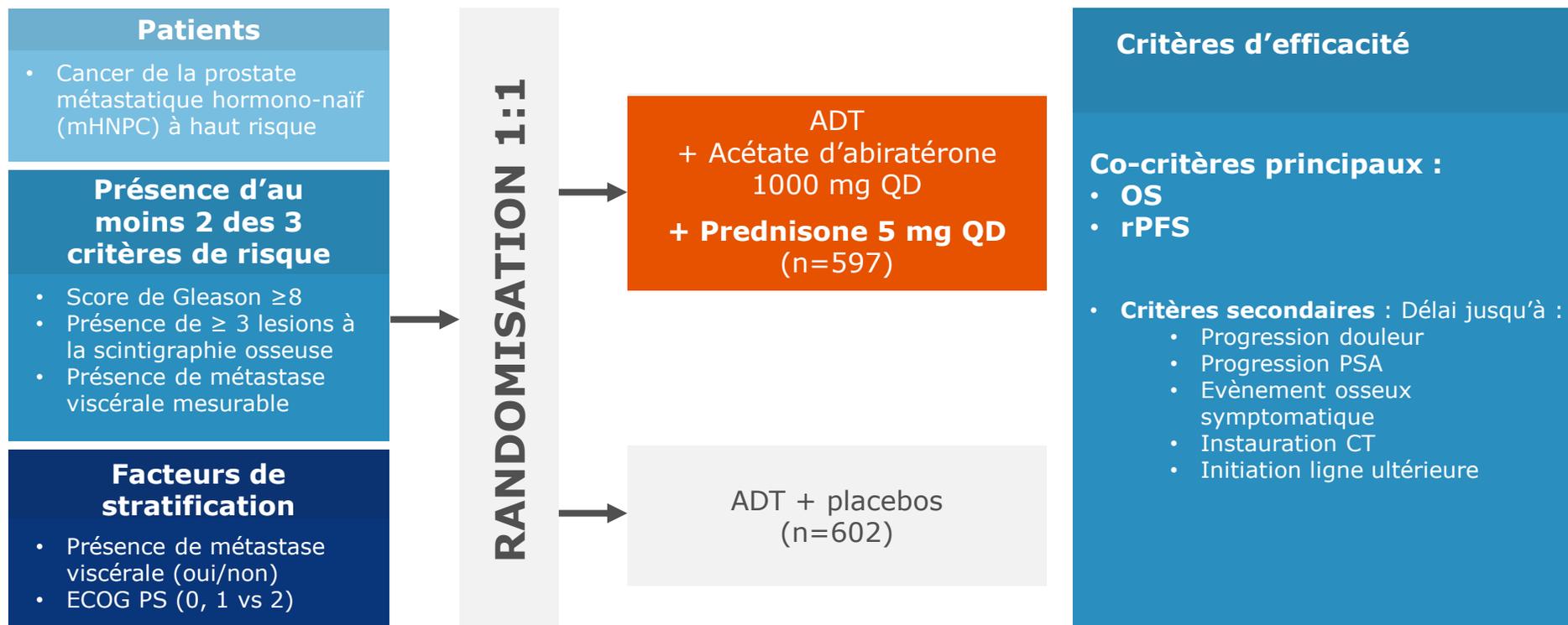
| Définition                     |      |   |
|--------------------------------|------|---|
| CHAARTED (volume) <sup>1</sup> | Haut | Métastases viscérales<br><i>ou/et</i><br>≥ 4 métastases osseuses<br>(≥ 1 autre que pelvis et rachis)  |
| LATITUDE (risque) <sup>2</sup> | Haut | ≥ 2 facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"><li>• 3 lésions osseuses</li><li>• Métastases viscérales</li><li>• ≥ Gleason 8</li></ul> |

Les définitions de haut volume / haut risque entre CHAARTED et LATITUDE semblent être concordantes

Coefficient k de Cohen = 0,8 (très bonne concordance)<sup>3</sup>,

STAMPEDE abiraterone : seulement 18,2% de discordance<sup>4</sup>

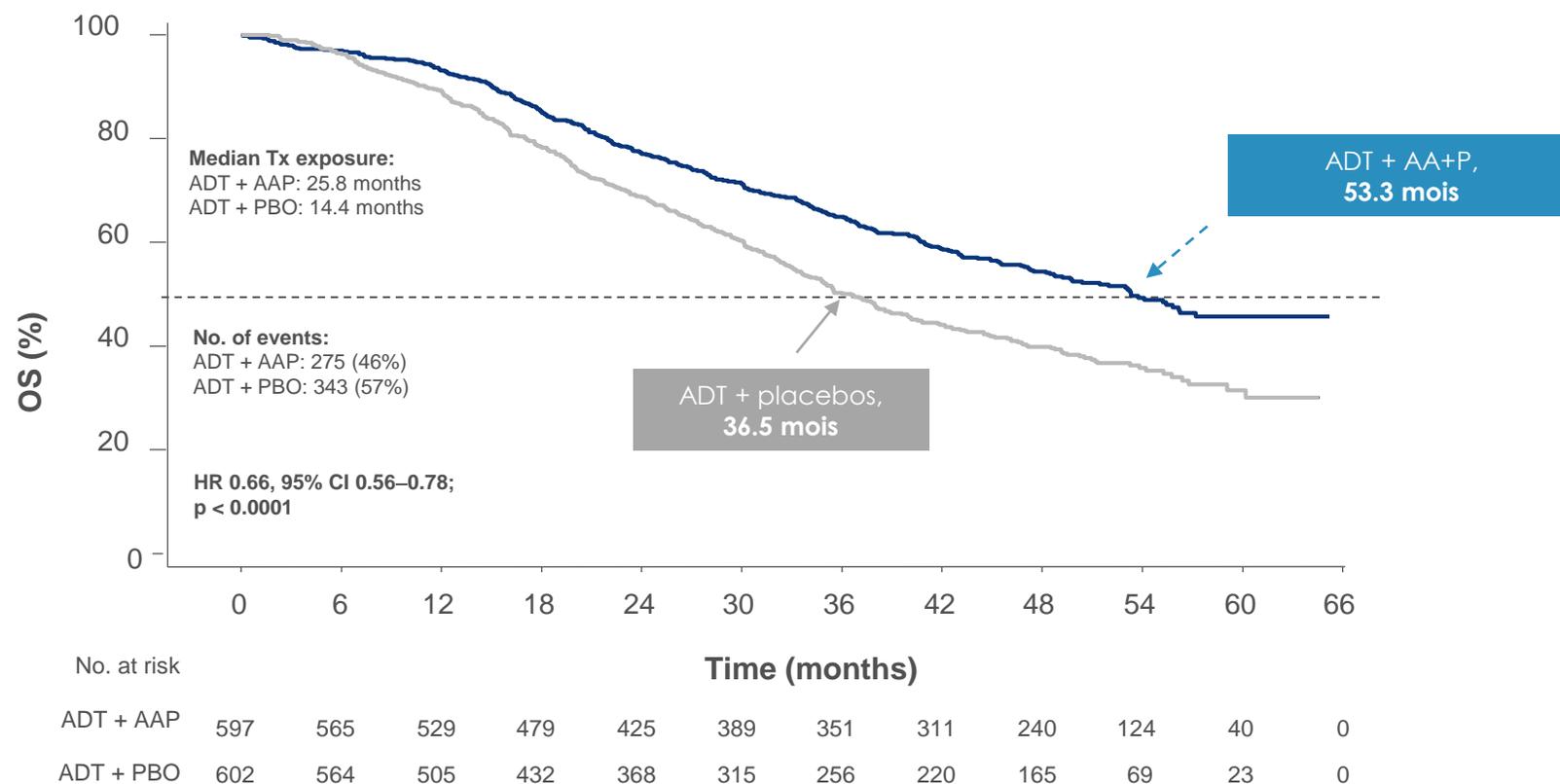
# Acétate d'abiratérone dans le mHSPC nouvellement diagnostiqué à haut risque



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

# Analyse finale de la survie globale

## 34% de diminution du risque de décès

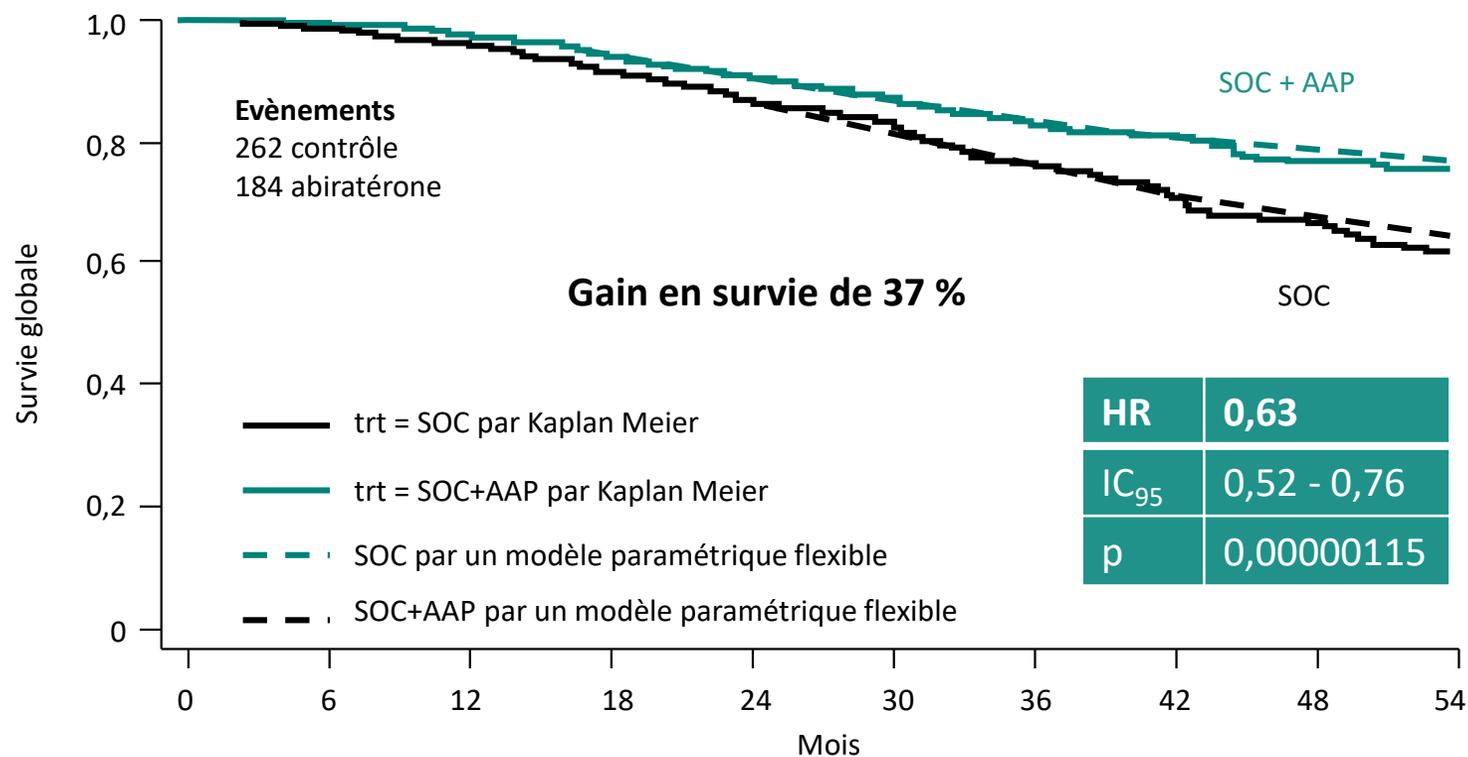


**Durée médiane de suivi : 51,8 mois**

AA+P = acétate d'abiraterone + prednisolone 5 mg

Fizazi K et al . Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700.

# Survie Globale – STAMPEDE – SOC versus SOC + AAP



Nombre de patients

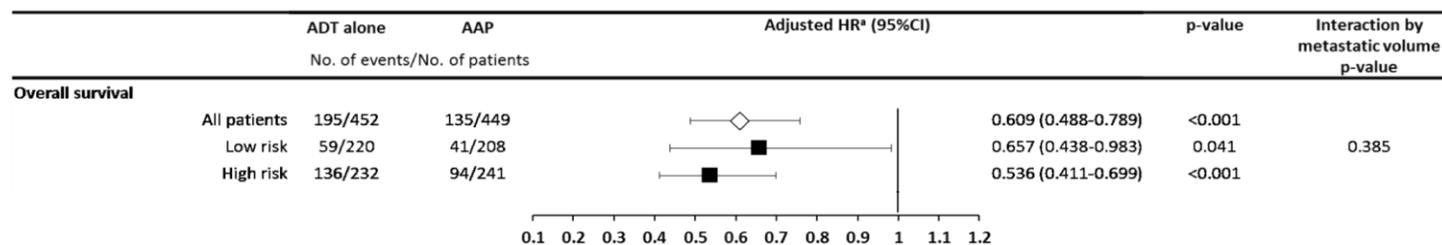
|   |     |      |     |      |     |      |     |      |     |
|---|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| — | 957 | (37) | 909 | (88) | 806 | (92) | 491 | (36) | 123 |
| — | 960 | (26) | 917 | (63) | 840 | (67) | 541 | (25) | 161 |



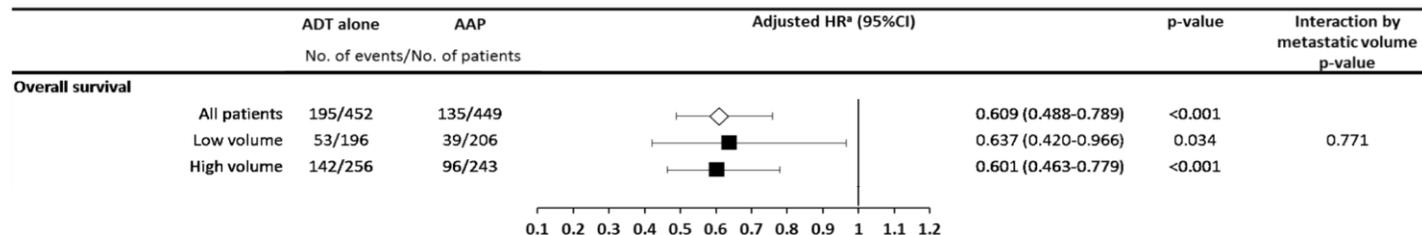
# Abiratérone (+P) dans le CPHSm : Analyses post-hoc de l'étude STAMPEDE

## sous-population M+ : 95% de novo

### Survie globale selon les critères de **risque** de **LATITUDE** :

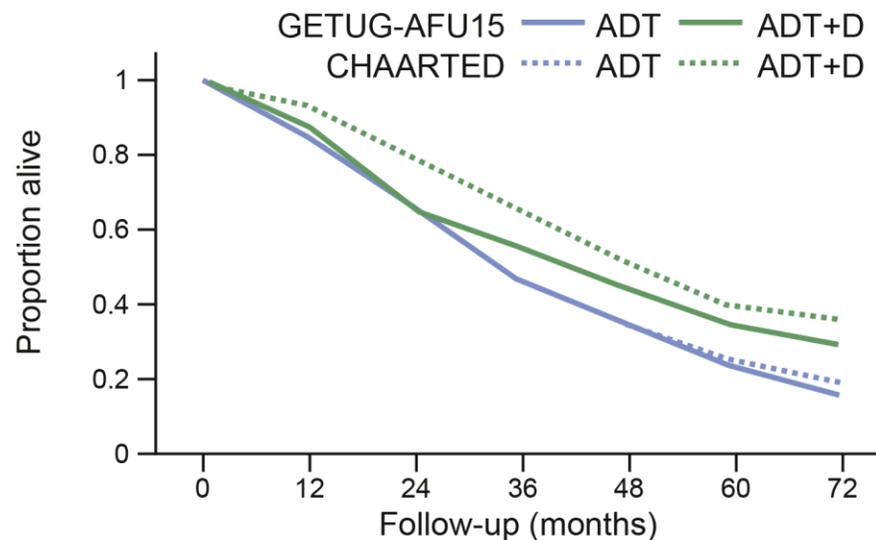


### Survie globale selon les critères de **charge métastatique** de **CHAARTED** :



# Analyse poolée des études CHAARTED et GETUG-AFU15

## Survie globale en fonction du volume métastatique



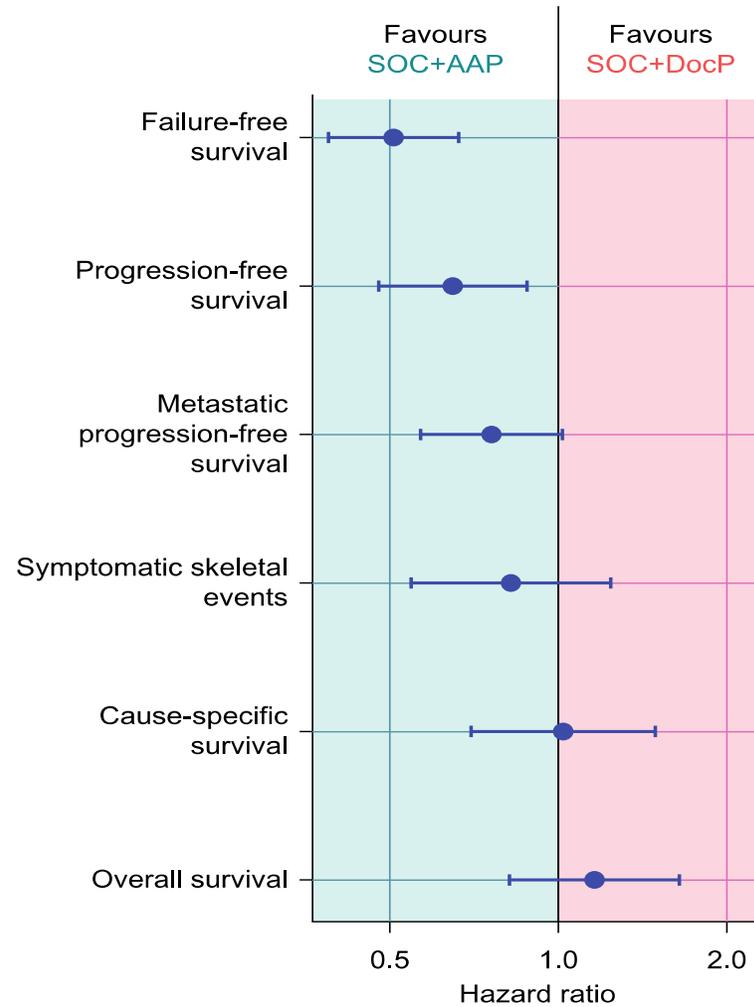
|                    |     |     |     |     |    |    |    |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| CHAARTED: ADT      | 207 | 173 | 127 | 82  | 47 | 19 | 9  |
| CHAARTED: ADT+D    | 214 | 194 | 159 | 118 | 64 | 27 | 11 |
| GETUG-AFU15: ADT   | 50  | 67  | 52  | 37  | 25 | 17 | 12 |
| GETUG-AFU15: ADT+D | 73  | 63  | 46  | 39  | 31 | 24 | 20 |

Pooled average HR [95% CI]= 0,67 [0.55;0.83]  
 p value using inverse variance weights = 0,002

Survie globale des patients d'emblée métastatique au diagnostic et présentant un haut volume métastatique

- **GETUG-AFU 15 :**
  - analyse négative sur le critère principal de survie globale
  - Inclusion de patients mHSPC de novo et mHSPC « progressseurs »
- **CHAARTED :**
  - analyse positive sur le critère principal de survie globale
  - Inclusion de patients mHSPC de novo et mHSPC « progressseurs »

# Acétate d'abiratéronne vs docétaxel dans le mHSPC



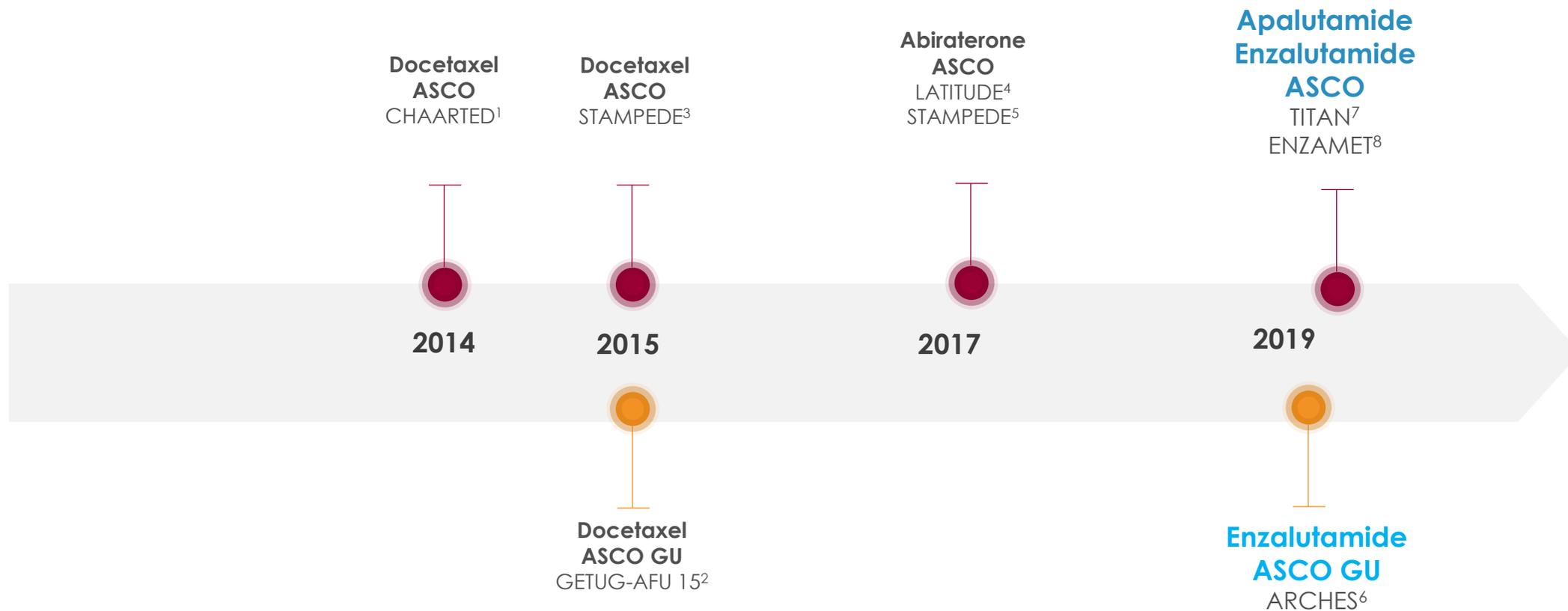
# Profils de tolérance

Els Grade 3-5 chez > 2 % des patients

| EI,%                          | CHAARTED <sup>1</sup>        |         |         | LATITUDE <sup>2</sup>          |         | BRAS G STAMPEDE <sup>3</sup>   |
|-------------------------------|------------------------------|---------|---------|--------------------------------|---------|--------------------------------|
|                               | ADT + Docétaxel<br>(n = 390) |         |         | ADT + Abiratérone<br>(n = 597) |         | ADT + Abiratérone<br>(n = 948) |
|                               | Grade 3                      | Grade 4 | Grade 5 | Grade 3                        | Grade 4 | Grade 3-5                      |
| Réaction allergique           | 1,8                          | 0,3     | 0       | -                              | -       | -                              |
| Fatigue                       | 4,1                          | 0       | 0       | 2                              | 0       | 2                              |
| Neutropénie                   | 3,1                          | 9,0     | 0       | -                              | -       | -                              |
| Neutropénie fébrile           | 3,8                          | 2,3     | 0       | -                              | -       | -                              |
| Troubles pulmonaires          | -                            | -       | 0,3     | -                              | -       | -                              |
| Hypertension                  | -                            | -       | -       | 20                             | 0       | 1                              |
| Hypokaliémie                  | -                            | -       | -       | 10                             | 1       | < 1                            |
| Élévation des ALAT            | -                            | -       | -       | 5                              | < 1     | < 1                            |
| Hyperglycémie                 | -                            | -       | -       | 4                              | < 1     | -                              |
| Élévation des ASAT            | -                            | -       | -       | 4                              | < 1     | < 1                            |
| Douleurs osseuses             | -                            | -       | -       | 3                              | 0       | -                              |
| Troubles cardiaques           | -                            | -       | -       | 3                              | 1       | 10                             |
| Troubles endocriniens         | -                            | -       | -       | -                              | -       | 14                             |
| Troubles gastrointestinaux    | -                            | -       | -       | -                              | -       | 5                              |
| Altération de l'état générale | -                            | -       | -       | -                              | -       | 5                              |

# Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC)

## Une prise en charge en constante évolution



1. Sweeney CJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:737-46. 2. Gravis G, et al. Eur Urol. 2016;70:256-62. 3. James ND, et al. Lancet. 2016;387:1163-77. 4. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352-60. 5. James ND, et al. N Engl J Med. 2017;377:338-51. 6. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2019. [Epub ahead of print] ; 7. Chi K, et al. N Engl J Med. 2019; [Epub ahead of print]. 8. Davis et al. N Engl J Med. 2019; [Epub ahead of print].

# ARCHES : Enzalutamide vs placebo le CaP métastatique hormonosensible

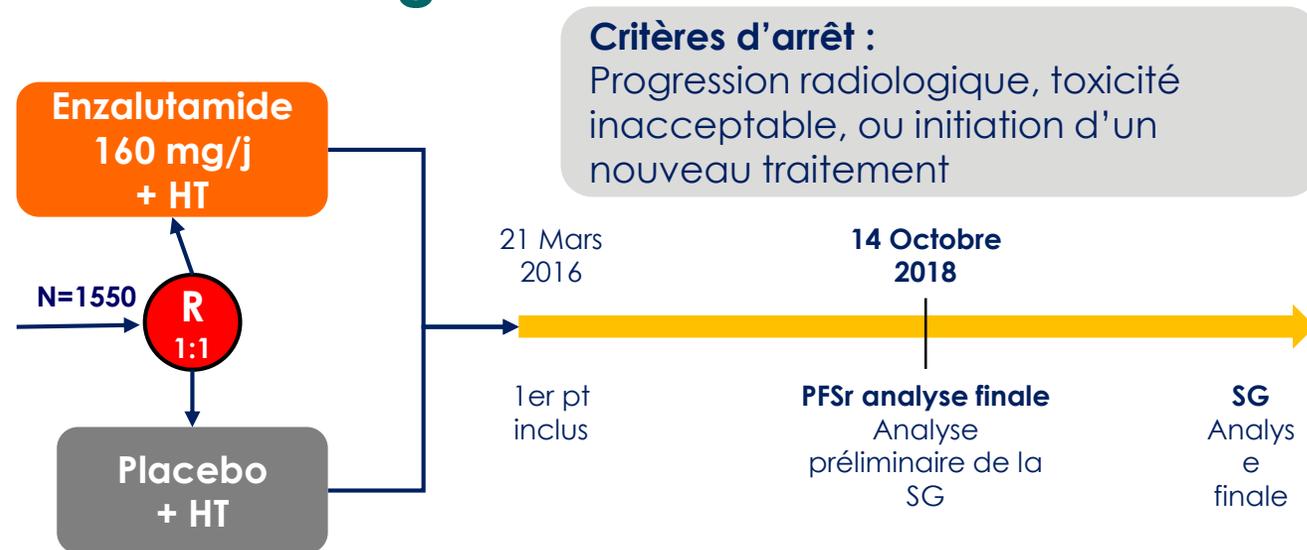
## Critères d'éligibilité

- CaPm HS (confirmé par CT; Scinti os ou IRM)
- Adénocarcinome confirmé sur le plan histologique
- ECOG Performance Status 0 to 1
- Déprivation hormonale  $\leq 3$  mois sauf si post docetaxel, alors  $\leq 6$  mois

## Facteurs de stadification

- Volume tumoral (low vs high\*)
- Prior docetaxel therapy for CaPm HS (aucun, 1-5, or 6 cycles)

## Design



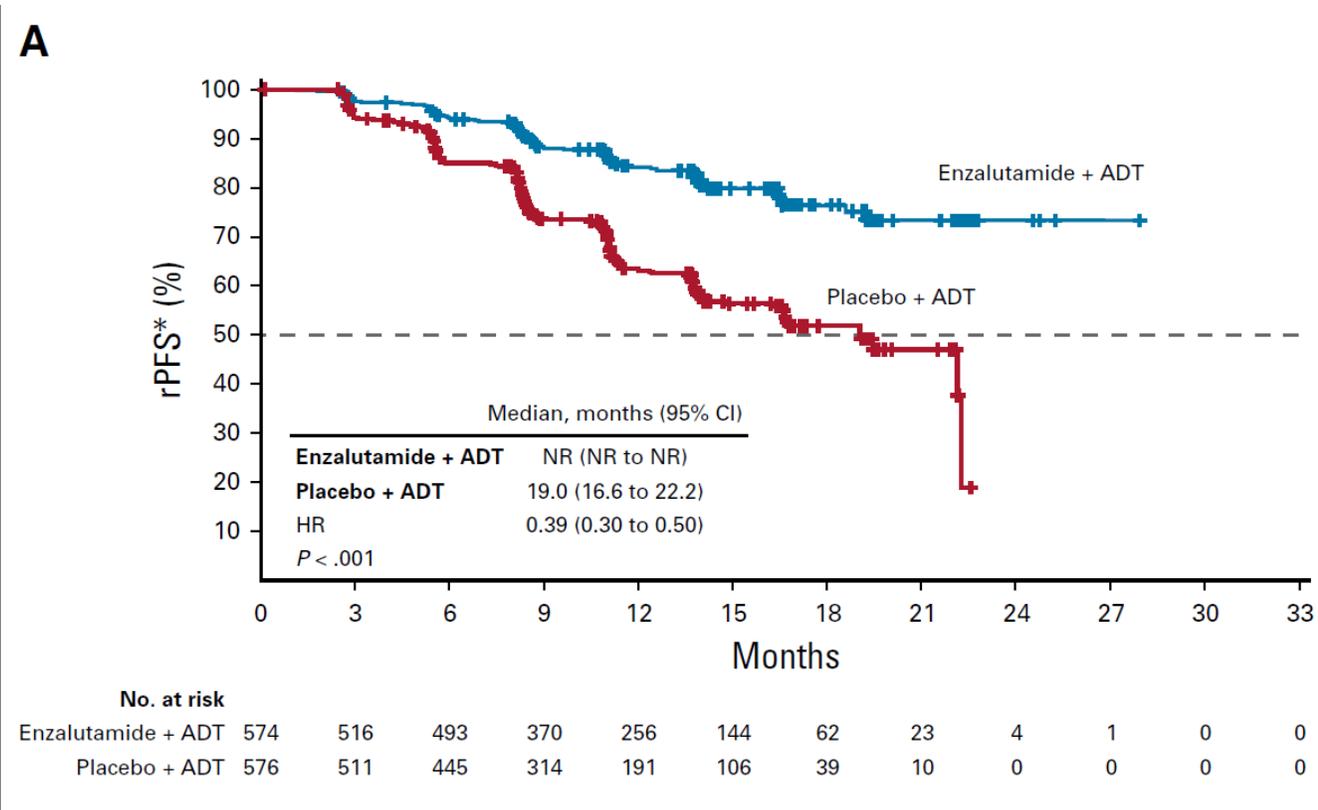
Critère principal :

Délai à la progression radiologique (revue centralisée) ou décès quelle que soit la cause

\*Métastases dans les viscères, ou en l'absence de lésions viscérales, >4 lésions osseuses, dont >1 située au-dessus du rachis et du pelvis

# PFS radiologique (rPFS – critère principal)

61 % de diminution du risque de progression radiographique ou de décès



Durée médiane de suivi : 14,4 mois

# ENZAMET : étude de phase III en ouvert mHSPC enzalutamide versus antiandrogène non stéroïdien (+ suppression androgénique)

## Study population

- Prostatic adenocarcinoma with metastases on CT, bone scanning or both
- ECOG: 0-2
- Prior randomization: ADT initiated up to 12 weeks and 2 cycles docetaxel\*
- Previous ADT for up to 24 months was allowed if the treatment had been completed > 12 months earlier.

## Stratification

### Volume of metastases

- High vs low

### Planned early Doc

- Yes vs no

### ECOG PS score

- 0-1 vs 2

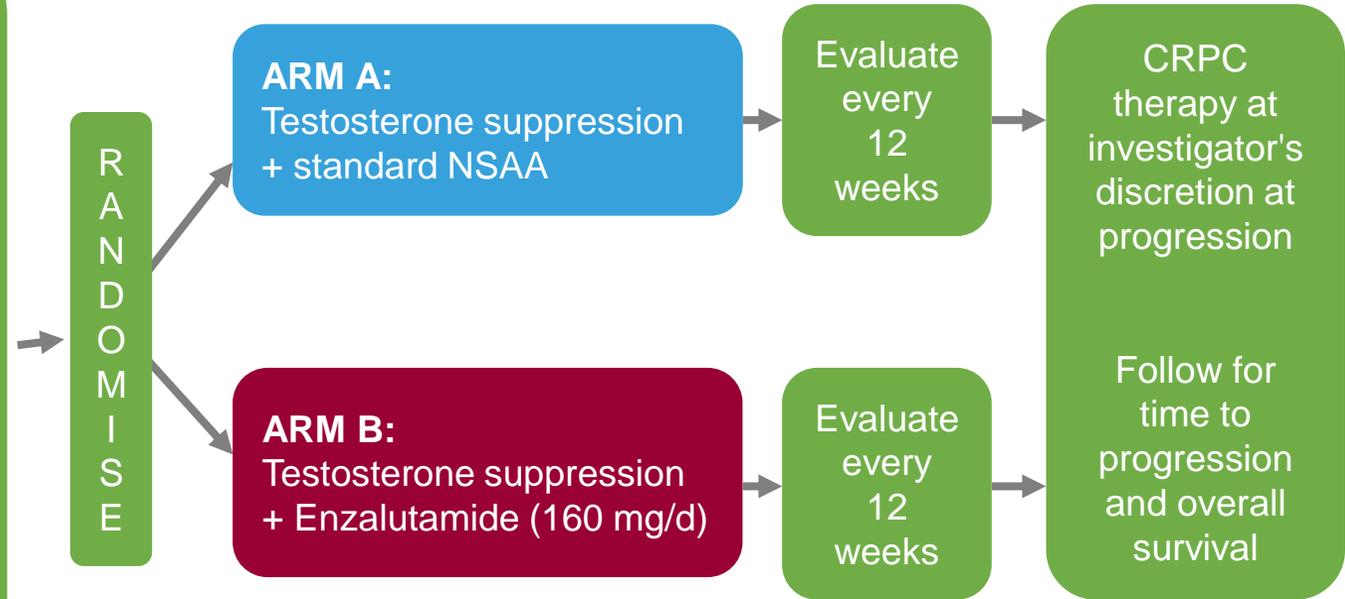
### Anti-resorptive therapy

- Yes vs no

### Comorbidities

ACE-27\*\* : 0-1 vs 2-3

### Study site



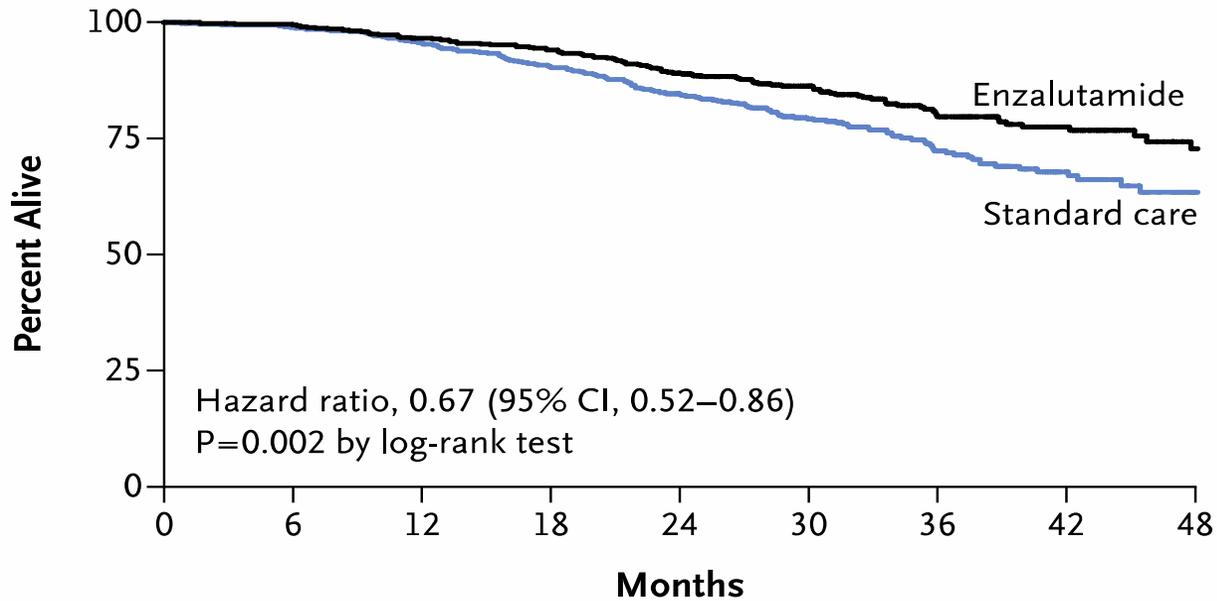
Critère principal : Survie globale

<sup>a</sup> High volume: Visceral metastases and/or  $\geq 4$  bone metastases ( $\geq 1$  beyond pelvis and vertebral column).

\***After the enrollment of 88 patients, the early administration of docetaxel with testosterone suppression was permitted** in protocol version 2 as a stratification factor before randomization, according to evidence showing improved survival with this approach. The decision to initiate early treatment with docetaxel was left up to the individual patients and their physicians. If docetaxel was administered, the regimen consisted of 75 mg/m<sup>2</sup>, without prednisone or prednisolone, given every 3 weeks for a maximum of six cycles. Up to two cycles of docetaxel were permitted before randomization.

# ENZAMET : Survie globale (critère principal)

## 33 % de diminution du risque de décès



**No. at Risk**

|               |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Enzalutamide  | 563 | 558 | 541 | 527 | 480 | 340 | 189 | 106 | 45 |
| Standard care | 562 | 551 | 531 | 501 | 452 | 311 | 174 | 86  | 32 |

Durée médiane de suivi : 34 mois

| Subgroup                   | Enzalutamide<br>no. of events/total no. | Standard Care<br>no. of events/total no. | Hazard Ratio (95% CI) | P Value for Interaction | Adjusted P Value |
|----------------------------|---|--|-----------------------|-------------------------|------------------|
| All patients               | 102/563                                 | 143/562                                  | 0.67 (0.52–0.86)      |                         |                  |
| Volume of disease          |   |  |                       | 0.04                    | 0.14             |
| Low                        | 22/272                                  | 46/265                                   | 0.43 (0.26–0.72)      |                         |                  |
| High                       | 80/291                                  | 97/297                                   | 0.80 (0.59–1.07)      |                         |                  |
| Early docetaxel planned    |   |  |                       | 0.04                    | 0.14             |
| Yes                        | 52/254                                  | 55/249                                   | 0.90 (0.62–1.31)      |                         |                  |
| No                         | 50/309                                  | 88/313                                   | 0.53 (0.37–0.75)      |                         |                  |
| ACE-27 score               |   |  |                       | 0.73                    | 0.81             |
| 2 or 3                     | 31/141                                  | 42/143                                   | 0.73 (0.46–1.16)      |                         |                  |
| 0 or 1                     | 71/422                                  | 101/419                                  | 0.65 (0.48–0.88)      |                         |                  |
| Antiresorptive therapy     |   |  |                       | 0.006                   | 0.06             |
| Yes                        | 17/55                                   | 11/58                                    | 1.77 (0.83–3.77)      |                         |                  |
| No                         | 85/508                                  | 132/504                                  | 0.59 (0.45–0.77)      |                         |                  |
| Region                     |   |  |                       | 0.25                    | 0.42             |
| Ireland and United Kingdom | 22/102                                  | 22/93                                    | 1.04 (0.57–1.88)      |                         |                  |
| North America              | 21/117                                  | 31/129                                   | 0.72 (0.41–1.25)      |                         |                  |
| Australia and New Zealand  | 59/344                                  | 90/340                                   | 0.58 (0.42–0.81)      |                         |                  |
| Gleason score              |   |  |                       | 0.66                    | 0.81             |
| ≤7                         | 13/152                                  | 23/163                                   | 0.59 (0.30–1.16)      |                         |                  |
| 8 to 10                    | 66/335                                  | 84/321                                   | 0.70 (0.50–0.96)      |                         |                  |
| ECOG performance status    |   |  |                       | 0.96                    | 0.96             |
| 1 or 2                     | 44/158                                  | 59/157                                   | 0.66 (0.45–0.98)      |                         |                  |
| 0                          | 58/405                                  | 84/405                                   | 0.66 (0.47–0.92)      |                         |                  |
| Age                        |   |  |                       | 0.16                    | 0.33             |
| ≥70 yr                     | 47/257                                  | 79/257                                   | 0.56 (0.39–0.81)      |                         |                  |
| <70 yr                     | 55/306                                  | 64/305                                   | 0.81 (0.56–1.15)      |                         |                  |
| Visceral metastases        |   |  |                       | 0.16                    | 0.33             |
| Yes                        | 18/62                                   | 18/67                                    | 1.05 (0.54–2.02)      |                         |                  |
| No                         | 84/501                                  | 125/495                                  | 0.62 (0.47–0.82)      |                         |                  |
| Previous local treatment   |   |  |                       | 0.72                    | 0.81             |
| Yes                        | 39/238                                  | 49/235                                   | 0.72 (0.47–1.09)      |                         |                  |
| No                         | 63/325                                  | 94/327                                   | 0.65 (0.47–0.89)      |                         |                  |

# TITAN : Apalutamide vs placebo le CaP métastatique hormonosensible

## mCSPC Patient Eligibility

Distant metastatic disease by  $\geq 1$  lesion on bone scan  
 Castration sensitive  
 ECOG PS 0 or 1

## On-Study Requirement

Continuous ADT

## Stratifications

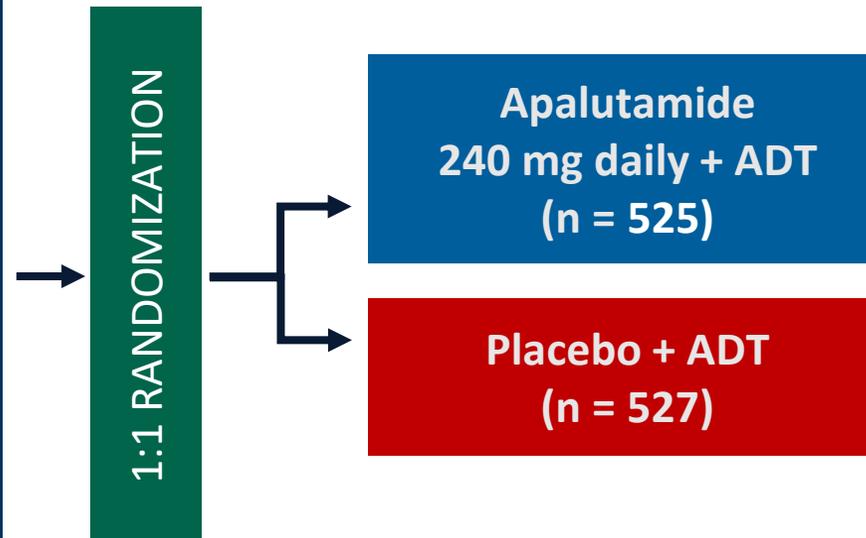
Gleason score at diagnosis ( $\leq 7$  vs  $\geq 8$ )  
 Region (North America and EU vs all other countries)  
 Prior docetaxel (yes vs no)

## Permitted

Prior docetaxel  
 ADT  $\leq 6$  mo for mCSPC or  $\leq 3$  yr for local disease  
 Local treatment completed  $\geq 1$  yr prior

N = 1052

Dec 2015 –  
 Jul 2017



## Dual primary end points

- OS
- rPFS

## Secondary end points

- Time to cytotoxic chemotherapy
- Time to pain progression
- Time to chronic opioid use
- Time to skeletal-related event

## Exploratory end points

- Time to PSA progression
- Second progression-free survival (PFS2)
- Time to symptomatic progression

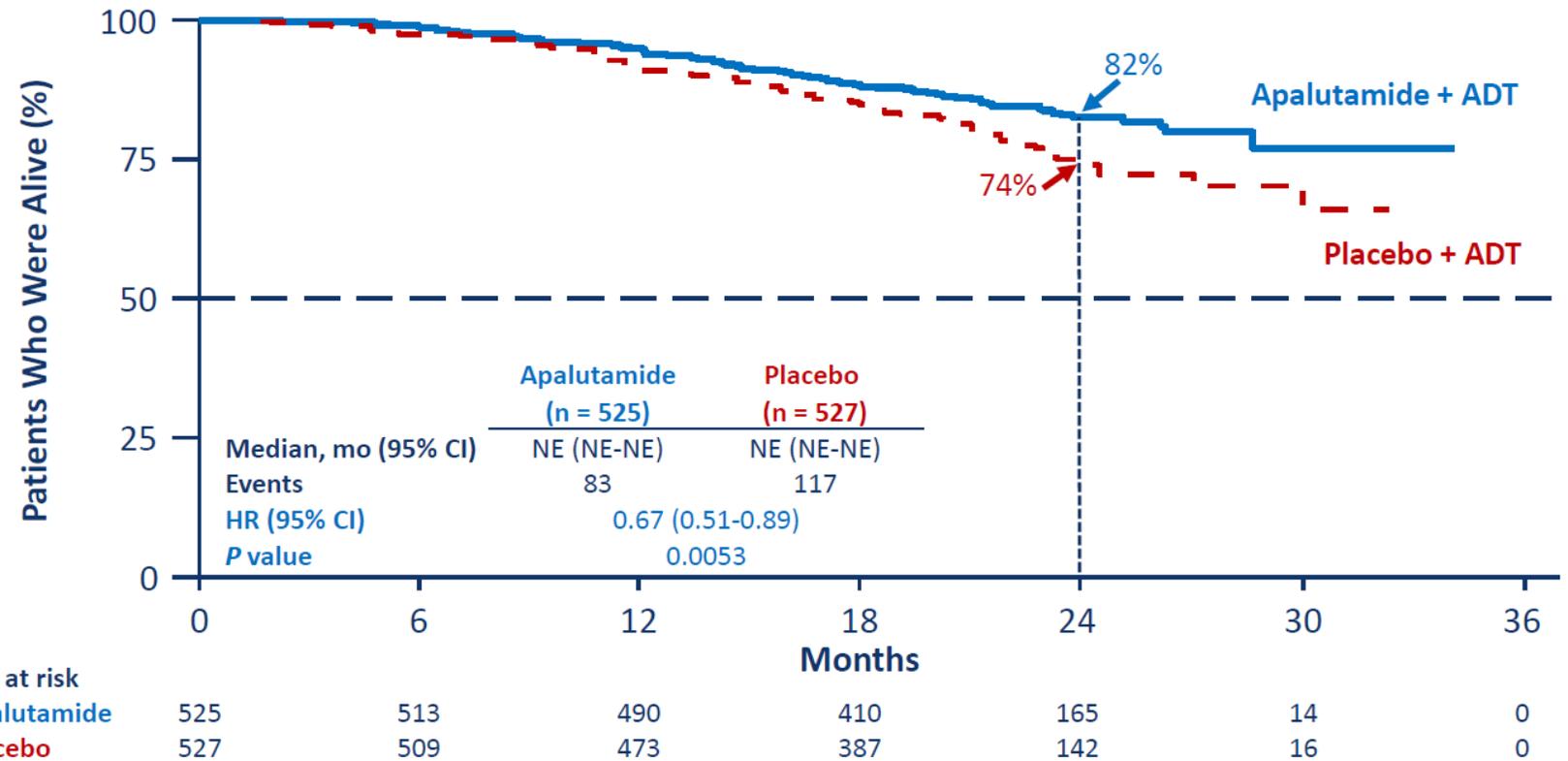
“All-comer” patient population

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status;  
 PSA, prostate-specific antigen; rPFS, radiographic progression-free survival.

# TITAN : Survie globale (co-critère principal)

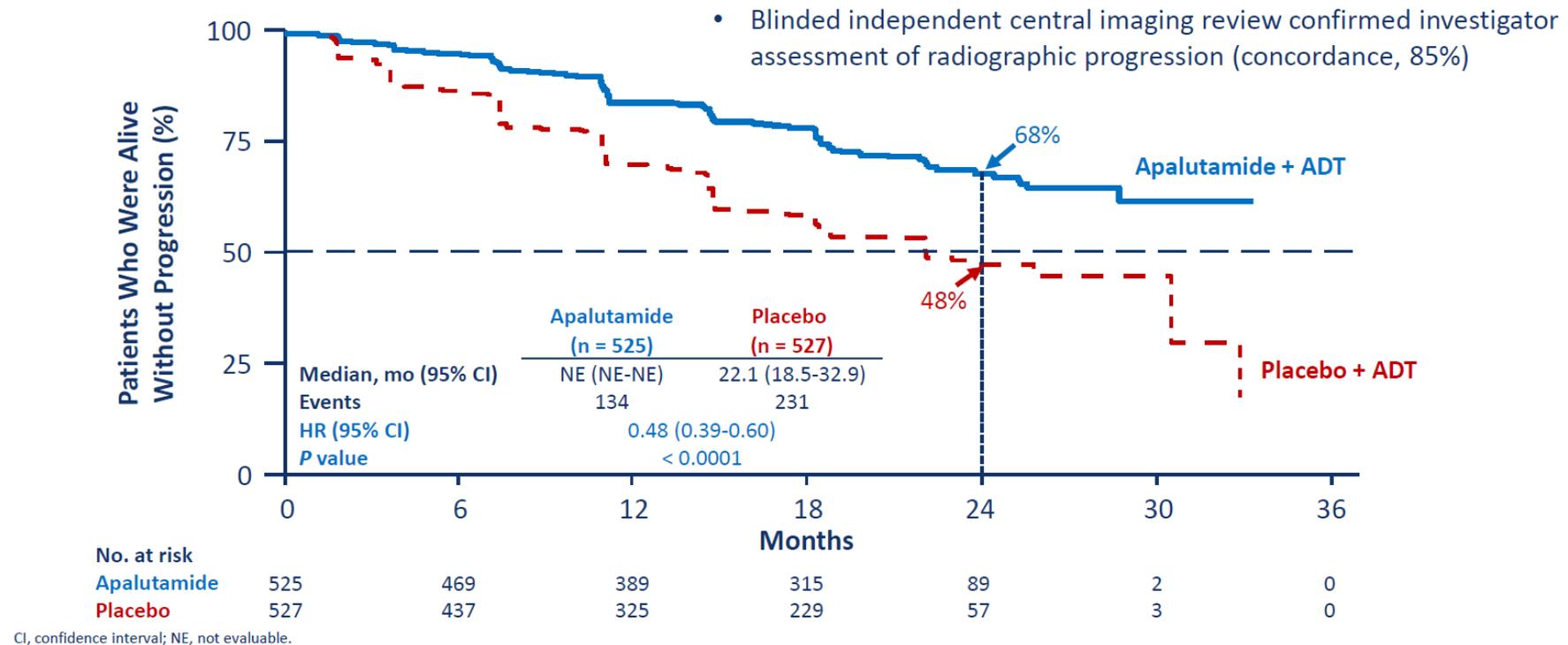
## 33% de diminution du risque de décès

|                                  | Apalutamide + ADT | Placebo + ADT |
|----------------------------------|-------------------|---------------|
| Median follow-up time for OS, mo | 22.9              | 22.4          |
| Median treatment duration, mo    | 20.5              | 18.3          |
| Patients remaining on treatment  | 66%               | 46%           |



# TITAN : rPFS (co-critère principal)

## 52% de diminution du risque de progression radiographique ou de décès



## Take home messages

- Nouvelles options thérapeutiques pour les patients mHSPC
  - Enzalutamide et apalutamide
- intensification thérapeutique = standard
- mHSPC : hétérogène => individualiser le traitement
- Les patients inclus ont des profils différents ce qui ne permet pas de faire des comparaisons entre les stratégies de traitement