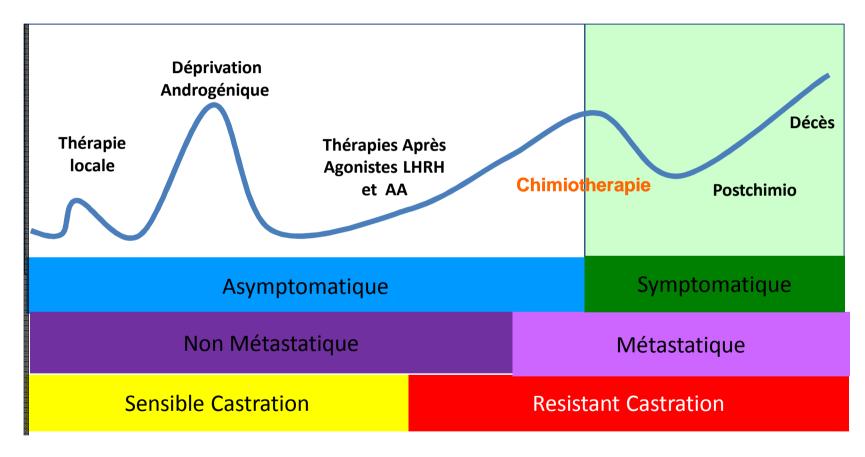
Actualités : Cancer de la Prostate

SFPO 2011 Cannes - Mandelieu

Docteur Brigitte DUCLOS
Strasbourg

Stades Cliniques du Cancer de la Prostate

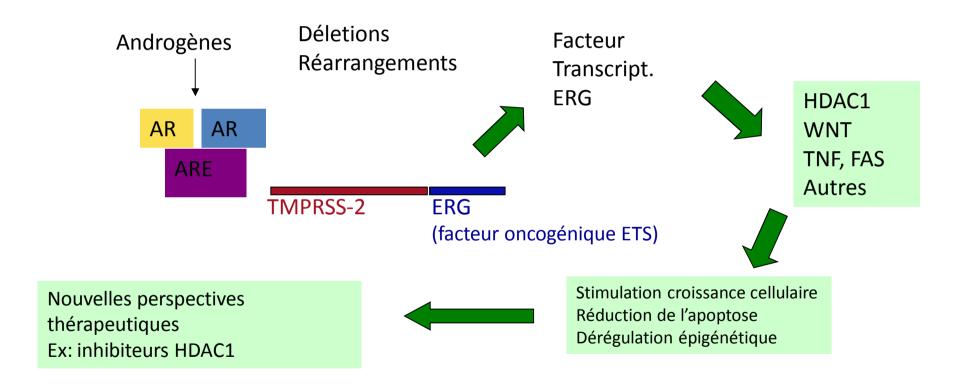


Présentation Typique de patient évoluant dans les différents stades.
 La courbe represente la masse tumorale et son évolution au cours de la maladie

Gènes de fusion : sous-types moléculaires dans les cancers de la prostate

- Soixante-dix pour cent des cancers de la prostate en Amérique du Nord présentent des gènes de fusion, impliquant TMPRSS2 (21q22.3), gène régulé par les androgènes et des membres des facteurs de transcription ETS (ERG ou ETV1 ou ETV4) famille de régulateurs transciptionnels
 - TMPRSS2-ERG (21q22.2) dans 50 à 70 % des cas, dont 50 à 60 % avec une délétion et 40 à 50 % sans délétion. Il existe environ 15 variants de ce type de gène de fusion
 - TMPRSS2-ETV1 (7p21.2) dans environ 5 % des cas
 - TMPRSS2-ETV4 (17q21) dans environ 1 % des cas
 - Avec d'autres membres de la famille ETS
- Trente pour cent ne présentent pas de gènes de fusion

Oncogenèse médiée par les androgènes après fusion/translocation TMPRSS-2 dans les cancers de prostate



Nouvelles perspectives dans le dépistage Recherche dans les urines TMPRSS2-ERG Sensibilité 49%. Spécificité 95%

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
- Ciblant l'angiogenèse tumorale
 - Bevacizumab
 - VEGF-Trap
 - Sorafénib
 - Sunitinib
 - Lénalidomide
- Chimiothérapies
 - Cabazitaxel

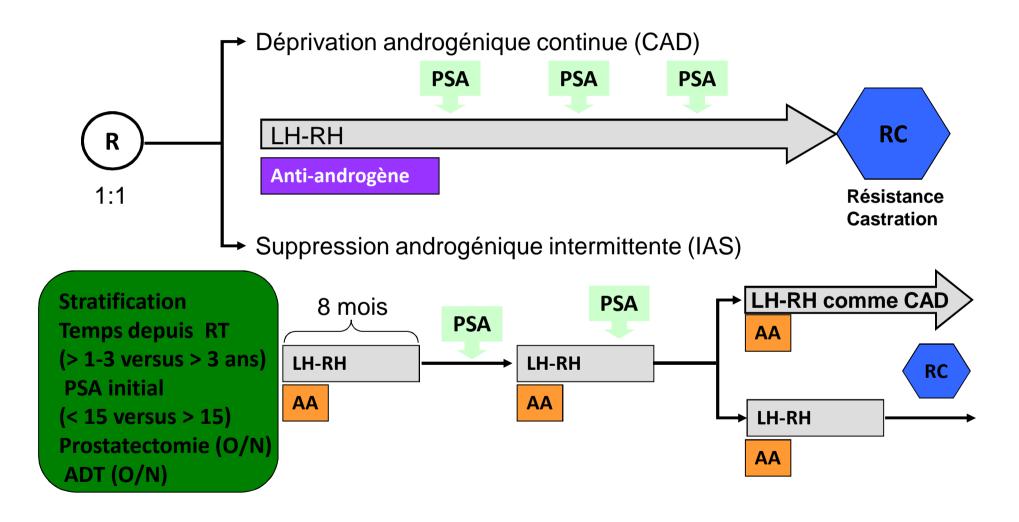
- Cible osseuse
 - Denosumab (Rank-L)
 - Zibotentan (ZD 4054)
 - Bisphosphonates
 - Dasatinib
 - Cabozantinib
- Clustérine (apoptose)
 - Antisens anti-clustérine (OGX-011)
- Système immunitaire
 - Vaccin (Prostvac[®])
 - Sipuleucel-T (Provenge®)
 - Ipilimumab

Nouvelles modalités et Nouvelles Hormonothérapies

Hormonothérapie intermittente Nouvelles hormonothérapies

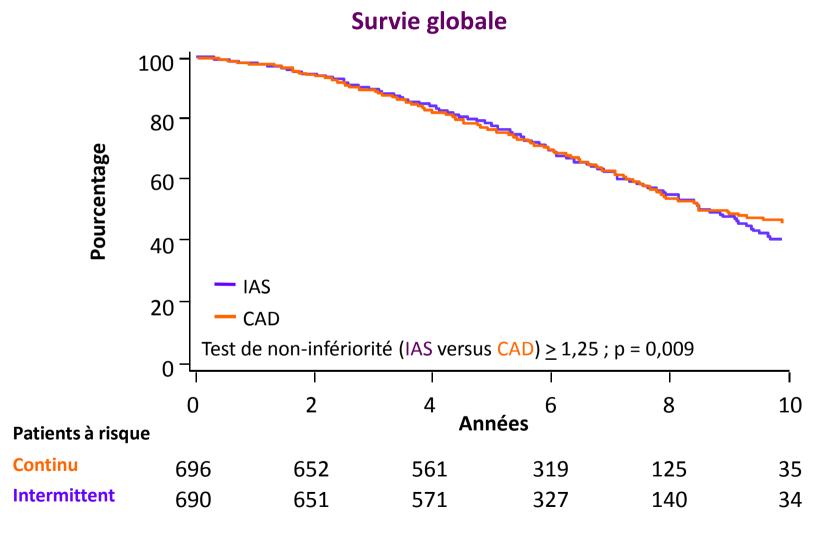
Cancer de la prostate

Hormonothérapie intermittente : étude de phase III NCIC CTG PR7 (1)

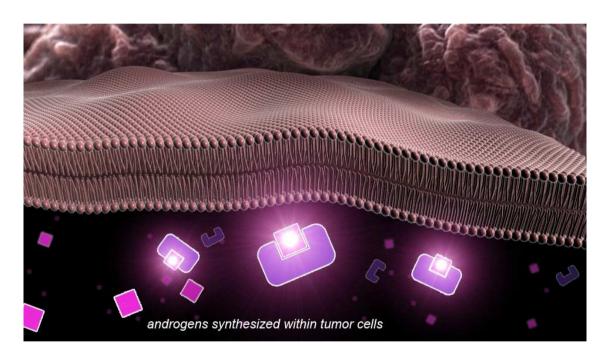


Cancer de la prostate

Hormonothérapie intermittente : étude de phase III NCIC CTG PR7 (2)

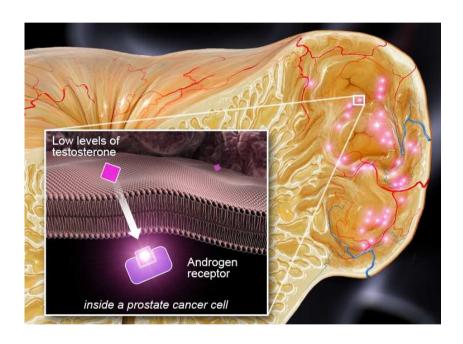


Les Androgènes sont Synthétisés par la Tumeur elle-même



- Cellules Tumorales utilisent les androgènes qu'elles fabriquent à partir des précursseurs androgéniques de leurmicroenvironment pour les convertir en testosterone et dihydrotestosterone
- De cette façon, la tumeur produit des androgènes de novo comme carburant pour sa propre croissance et proliferation

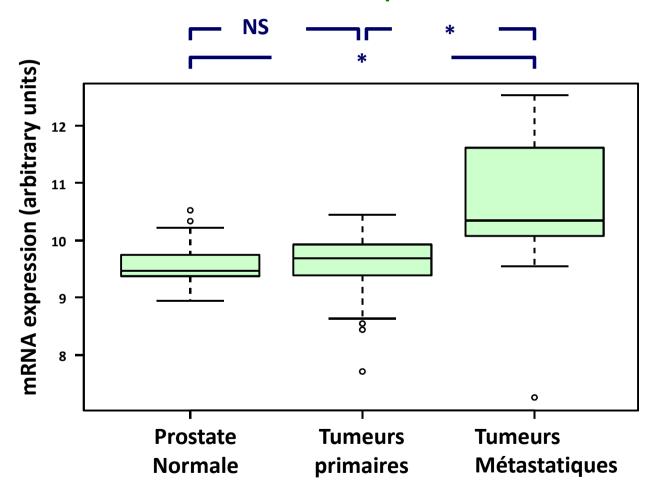
Cellules Tumorales Prostatiques S'autoactivent



- Dans CRPC, la tumeur elle-même est capable synthétiser ses propre sandrogènes et donc sa propre source de facteurs de croissance, alors que le taux d'androgènes circulant reste très bas
- Ceci associé à une hypersensibilité du recepteur aux androgènes aboutit à une autoactivation de la tumeur

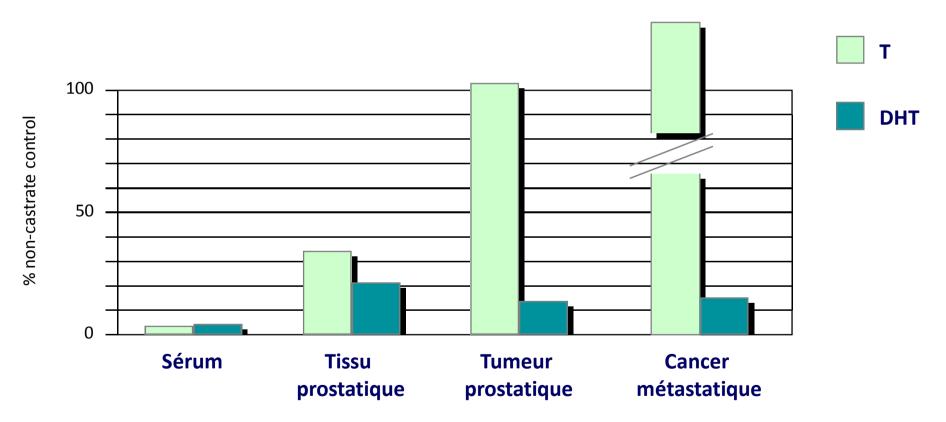
Cancer de prostate

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

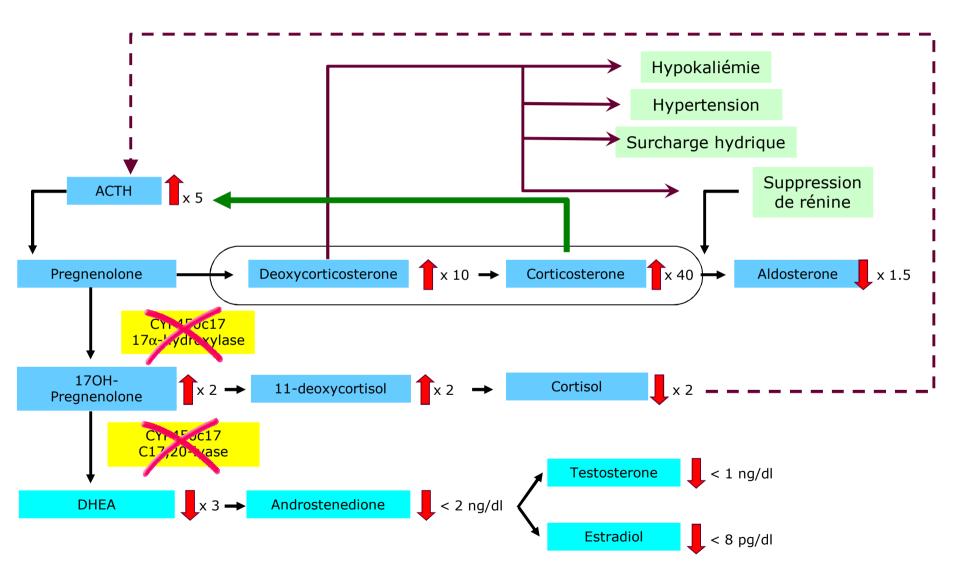


Cancer de prostate résistant à la castration

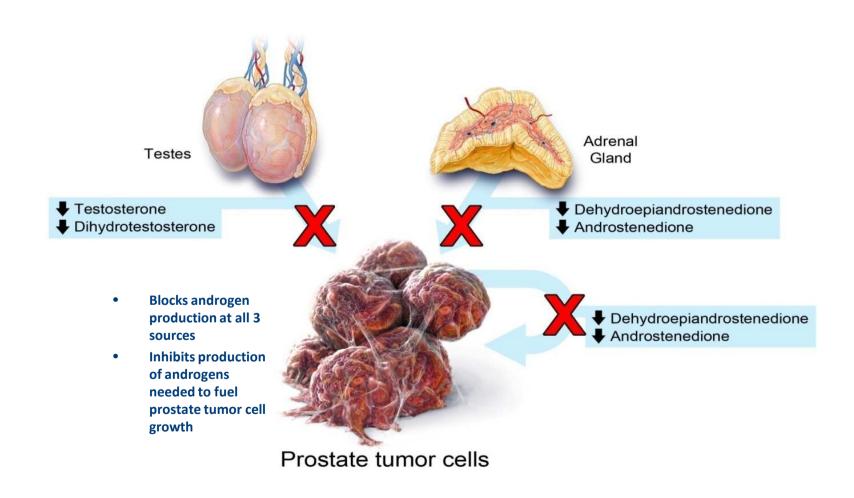
Augmentation des androgènes intracellulaires



Abiraterone: Blocage de CYP17 inhibe la synthèse des androgènes



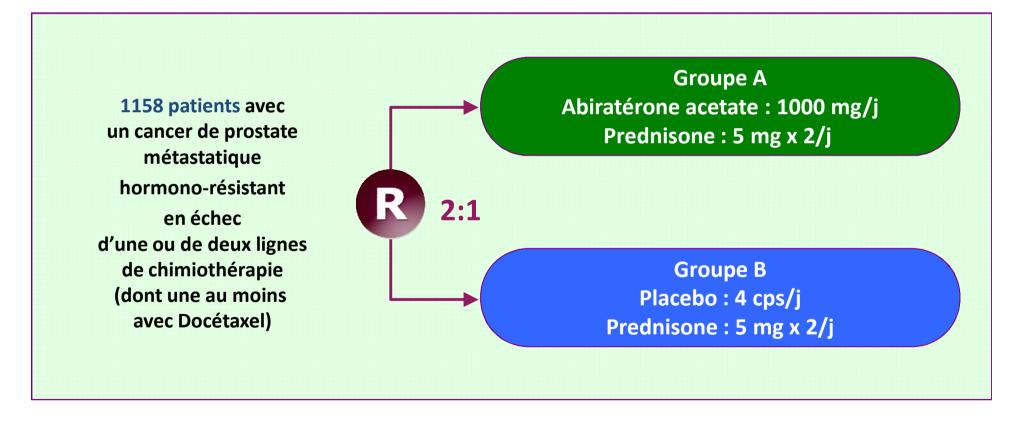
Abiraterone Bloque la Production des Androgènes à ses trois 3 Sources



COU-AA 301

Etude de phase III comparant

Abiratérone à placebo

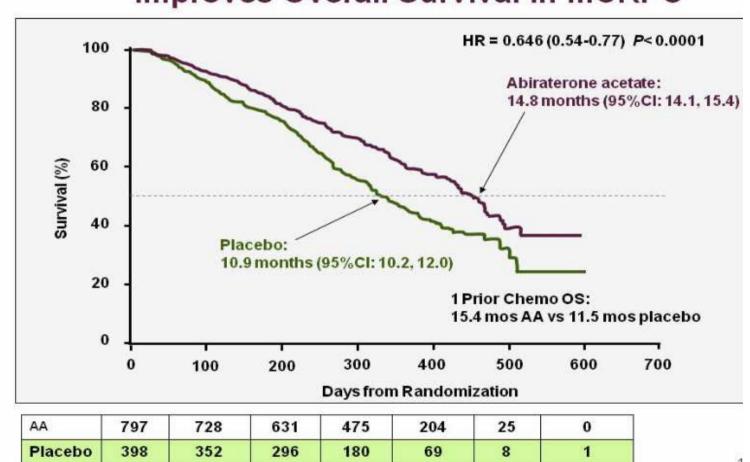


COU-AA 301

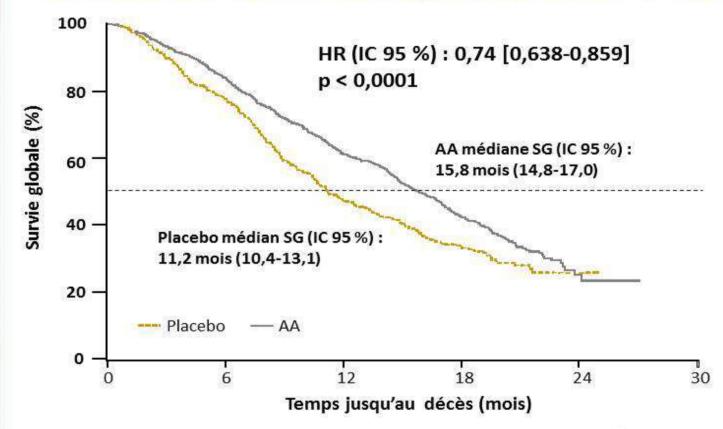
Phase III Abiratérone vs placebo

congress Milan 2010

Amélioration de la Survie globale COU-AA-301: Abiraterone Acetate Improves Overall Survival in mCRPC



Actualisation de l'analyse (775 événements). Le bénéfice en survie augmente de 3,9 à 4,6 mois



Durée médiane de suivi : 20,2 mois

Durée médiane de traitement : 8 mois avec AA vs 4 mois avec placebo



Inhibition de CYP 17 : Phase II Abiraterone

Attard JCO 2009

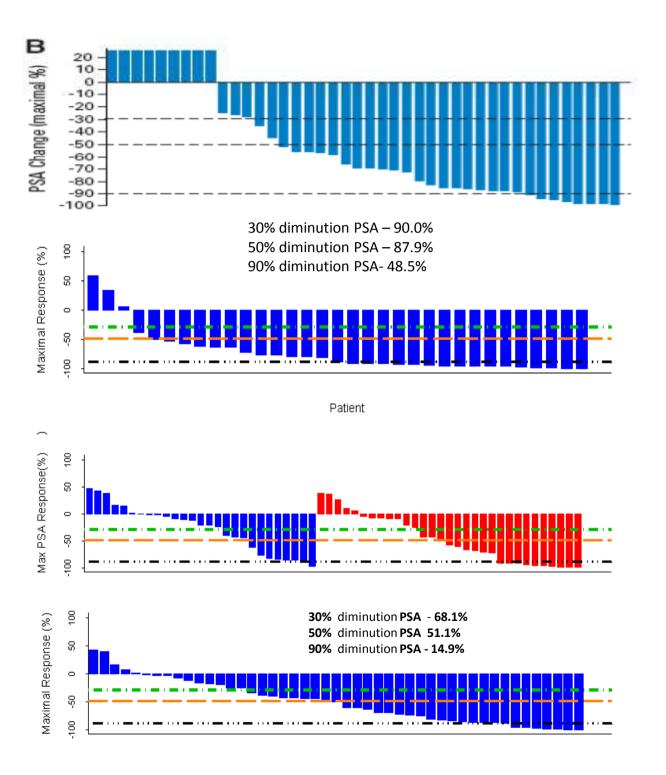
Pré Chimiothérapie

Ryan ASCO 2009

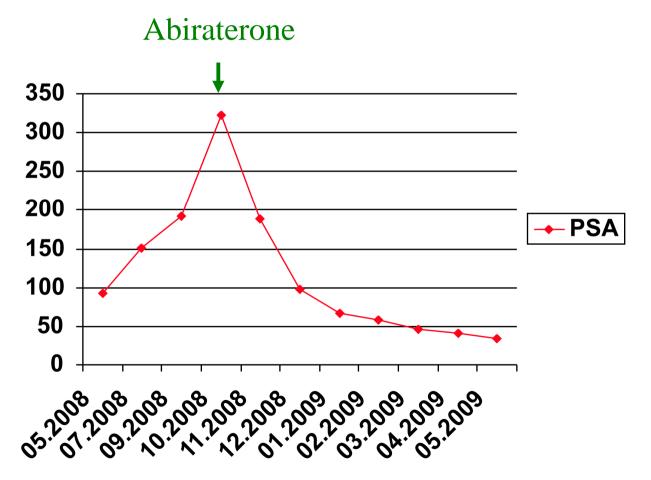
Danila ASCO 2009

Post Chimiothérapie

Reid ASCO 2009



Abiraterone: Mr H, 75 y, prétraité avec docétaxel and multiple thérapies hormonales



Abiraterone, Mr H



Avant Abiraterone

4 mois après abiraterone Images courtesy of Dr Fizazi

Bénéfice Clinique de l' Abiratérone



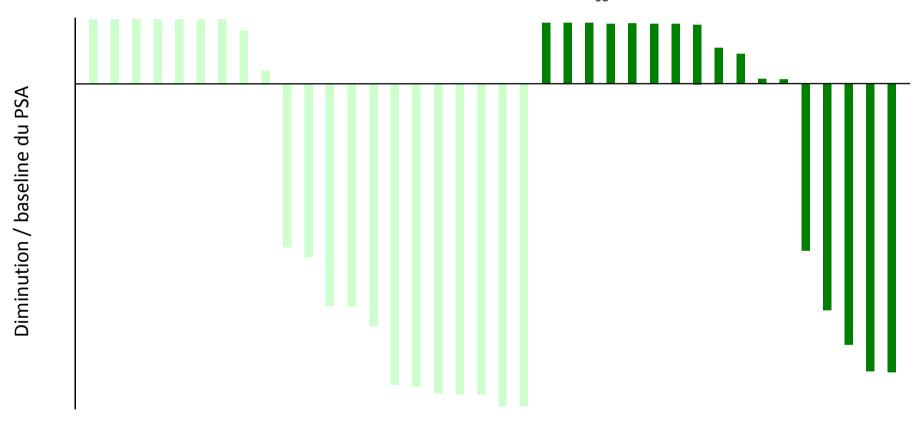
Janvier 2010



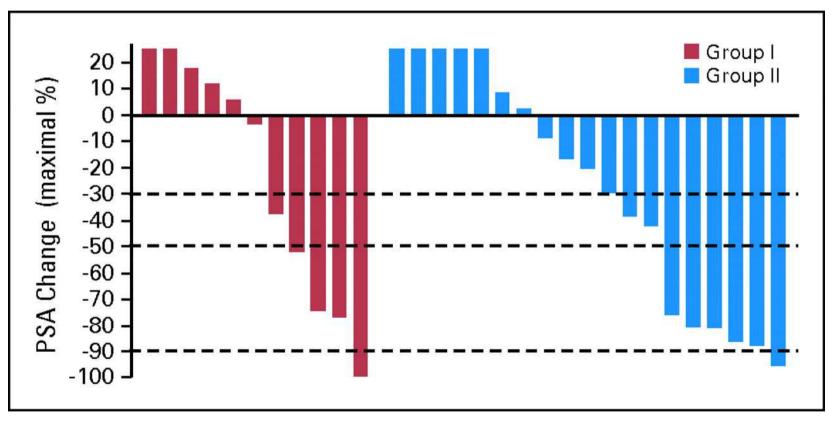
Etude de phase II

Cancer de prostate métastatique hormono-résistant multitraité.

Diminution du PSA de > 50 % : 17/38 (44,7 % ; IC_{95} : 30.1-60.4 %)

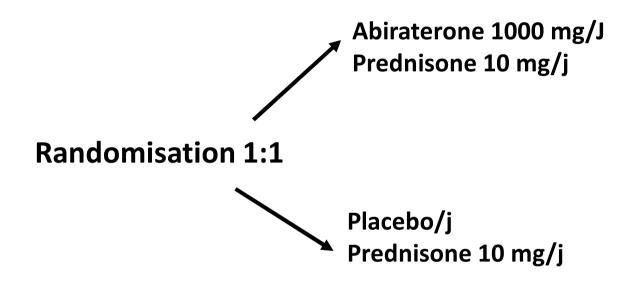


Addition de Dexaméthasone après Abiratérone



Modification maximale du PSA après addition de Dexaméthasone à l'Abiraterone acetate.

Essai de phase III de l'Acétate d'Abiratérone in Pré-Chimiothérapie



Objectif principal: augmentation de 20% de la survie (22 – 27.5 mois); rPFS 4-6

mois

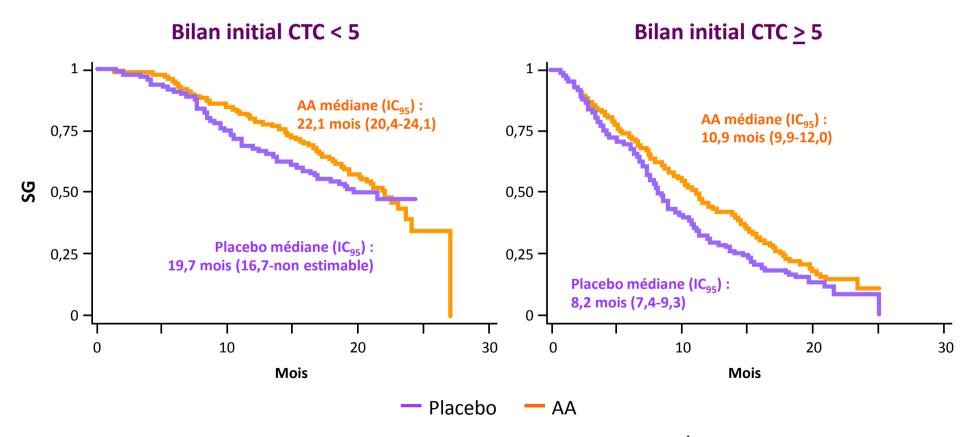
Taille échantillon: 1000; 675

Fin recrutement: 2010

Cancer de la prostate

Valeur pronostique des cellules tumorales circulantes dans l'étude de phase III abiratérone après docétaxel (1)

• L'acétate d'abiratérone (AA) améliore la survie globale des patients avec un compte favorable ou défavorable de CTC au bilan initial



Cancer de la prostate

Valeur pronostique des cellules tumorales circulantes dans l'étude de phase III abiratérone après docétaxel (2)

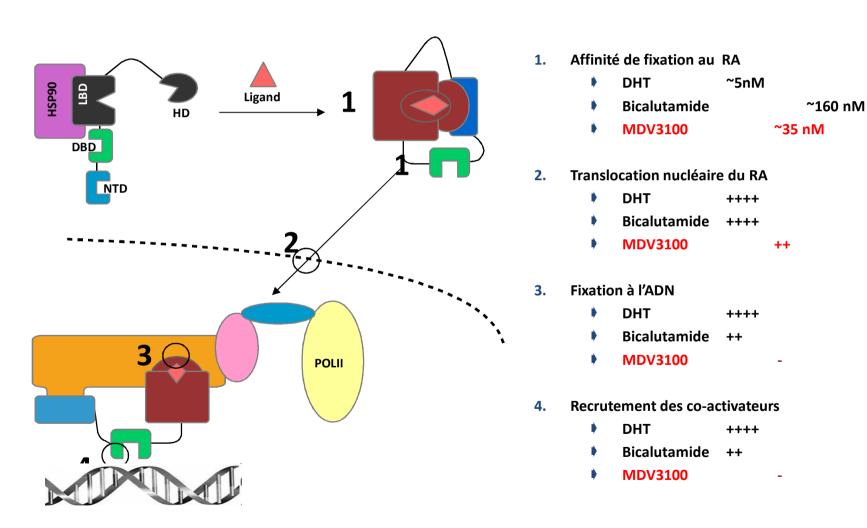
Taux de conversion de défavorable (≥ 5 CTC) à favorable (< 5 CTC) significativement plus élevé avec acétate d'abiratérone (AA) par rapport au placebo

	Semaine 4		Semaine 8		Semaine 12	
Nombre de patients avec au bilan initial CTC ≥ 5 et une valeur de suivi	422		374		330	
Statut conversion	AA (n = 272)	Placebo (n = 150)	AA (n = 245)	Placebo (n = 129)	AA (n = 217)	Placebo (n = 113)
Conversion	42 % (n = 113)	14 % (n = 21)	50 % (n = 123)	17 % (n = 22)	48 % (n = 105)	17 % (n = 19)
р	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

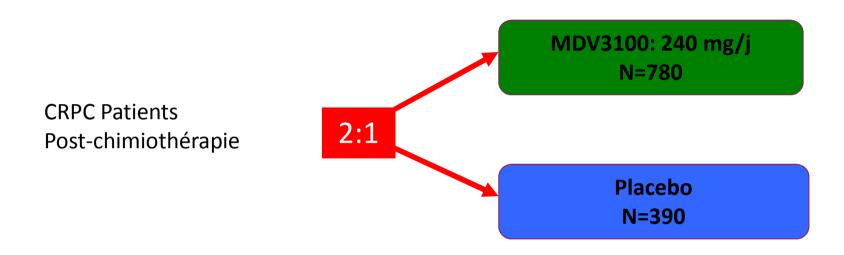
Les autres nouveaux modulateurs des RA

- MDV3100 (Medivation)
- TAK700 (Millenium)
- TOK-001 (Tokia Pharmaceuticals)

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



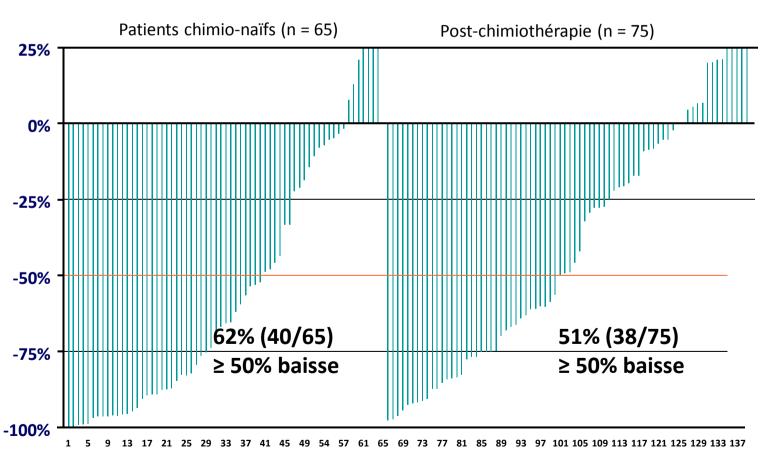
Etude AFFIRM de phase III d'enregistrement dans le cancer de prostate résistant à la castration après chimiothérapie



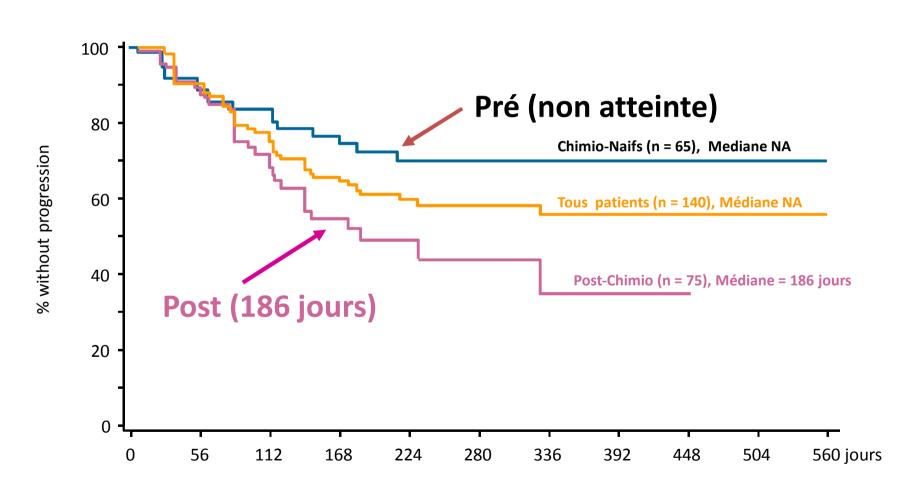
- Critères de jugement
 - principal : survie globale (25% d'amélioration de 12 à 15 mois)
 - Biomarqueurs: cellules circulantes, profiling avec le pronostic
 - Etude terminée depuis presque 1 an, pour laquelle les résultats sont en attente: ASCO 2012?

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

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



Suivi sans progression biologique en pré et post chimiothérapie en phase II

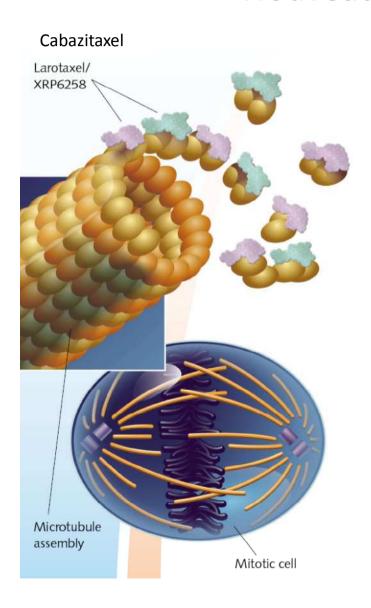


Chimiothérapie

Cabazitaxel

Molécules ciblant la tubuline :

Nouveau taxoide: Cabazitaxel



- Favorise la formation des microtubules tout en inhibant simultanément leur désassemblage, capable de stabiliser les microtubules
- Action négative sur la pompe « PgP drug efflux »
- La surexpression de PgP joue un rôle majeur dans la résistance aux taxanes.
- Cabazitaxel est actif sur les lignées cellulaires résistantes à : Doxorubicine, Vinblastine, Paclitaxel, et Docetaxel.
- Cabazitaxel passe la barrière hématoméningée
- Données cliniques: En Phase I, la DLT fût la neutropénie et l'activité antitumorale incluait des CPRC,M+, résistant au Docetaxel

Etude de phase III TROPIC

146 sites dans 26 pays

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

Facteurs de stratification

ECOG PS (0, 1 vs. 2) • Maladie mesurable vs. non measurable



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

*Oral prednisone/prednisolone: 10 mg daily.

Critère principal: SG

Critères secondaires : survie sans progression

(SSP), taux réponse, et tolérance

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

Inclusion: patients avec maladie mesurable en progression (RECIST) ou avec nouvelles lésions ou progression du PSA

*Prednisone/prednisolone orale: 10 mg par jour pendant toute la durée de la chimiothérapie.

Prémédication en IV au moins 30 minutes avant Cabazitaxel : Corticoïde (Dexaméthasone 8 mg ou équivalent)

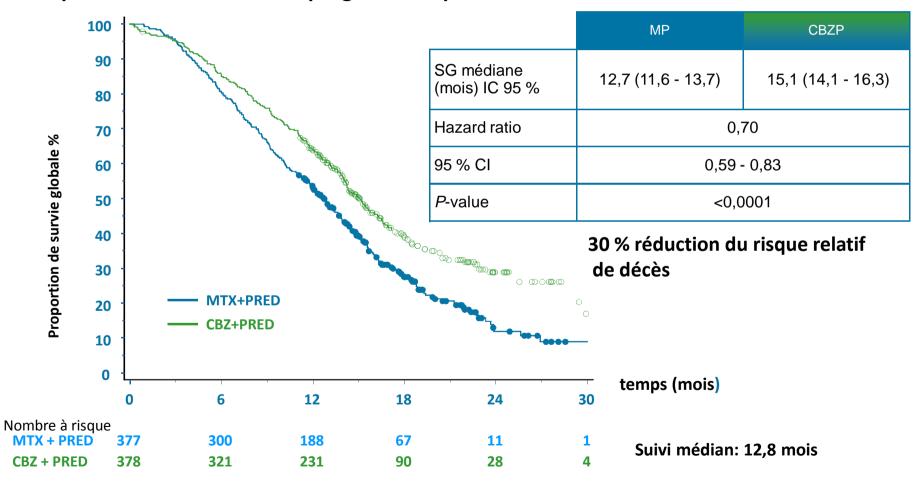
+ Antihistaminique + Antagoniste de l'histamine H2 (sauf cimétidine).

L'administration d'une prophylaxie antiémétique était laissée à l'appréciation du médecin.

Etude TROPIC

Critère principal d'efficacité : Survie globale

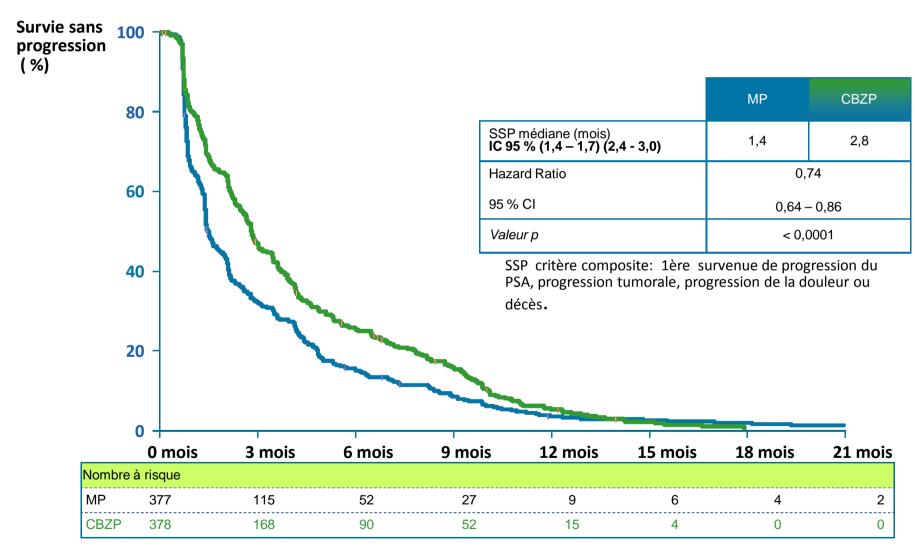
TROPIC: 1ère étude ayant démontré une amélioration significative de la survie globale chez les patients avec un CPHRm progressant après Docétaxel



De Bono, et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154

Etude TROPIC

Critères secondaires: Survie sans progression



De Bono, et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154

Etude TROPIC Critères secondaires d'efficacité

	MP n=377	CBZP n=378	Hazard ratio (95 % CI)	р
Réponse tumorale	n=204	n=201		
Taux de RO (%)	4,4	14,4	_	0,0005
TTP médian (mois)	5,4	8,8	0,61 (0,49 – 0,76)	< 0,0001
Réponse PSA	n=325	n=329		
Taux de réponse (%)	17,8	39,2	_	0,0002
TTP médian (mois)	3,1	6,4	0,75 (0,63 – 0,90)	0,001
Évaluation douleur	n=168	n=174		
Taux de réponse (%)	7,7	9,2	_	0,63
TTP médian (mois)	Non atteint	11,1	0,91 (0,69 – 1,19)	0,52

De Bono, et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154

Etude TROPIC

Tolérance hématologique

	MP (n=371)		CBZP (n=371)	
	Tous grades n(%)	Grade ≥ 3 n(%)	Tous grades n(%)	Grade ≥ 3 n(%)
Evts indésirables	88,4	39,4	95,7	57,4
Neutropénie	325 (88%)	215 (58%)	347(94%)	303(82%)
Neutropénie fébrile	-	5(1%)	-	28(8%)
Leucopénie	343(92%)	157(42%)	355(96%)	253(68%)
Anémie	302 (81%)	18(5%)	361(97%)	39(11%)
Thrombopénie	160(43%)	6(2%)	176(47%)	1((4%)

De Bono, et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154

Etude TROPIC

Tolérance non hématologique

	MP (n=371)		CBZP (n=371)	
	Tous grades n(%)	Grade ≥ 3 n(%)	Tous grades n(%)	Grade ≥ 3 n(%)
Diarrhées	39 (11%)	1 (<1%)	173 (47%)	23 (6%)
Fatigue	102 (27%)	11 (3%)	136 (37%)	18 (5%)
Asthénie	46 (12%)	9 (2%)	76 (20%)	17 (5%)
Douleurs dorsales	45 (12%)	11 (3%)	60 (16%)	14 (4%)
Nausées	85 (23%)	11 (3%)	127 (34%)	7 (2%)
vomissements	38 (10%)	0	84 (23%)	7 (2%)
hématurie	14 (4%)	2 (1%)	62 (17%)	7 (2%)
Douleur abdominale	13 (4%)	0	43 (12%)	7 (2%)
Douleurs aux extrémités	27 (7%)	4 (1%)	30 (8%)	6 (2%)
dyspnée	17 (5%)	3 (1%)	44 (12%)	5 (1%)
Constipation	57 (15%)	3 (1%)	76 (20%)	4 (1%)
fièvre	23 (6%)	1 (<1%)	45 (12%)	4 (1%)
arthralgie	32 (8%)	4 (1%)	39 (11%)	4 (1%)
Infection urinaire	12 (3%)	3 (1%)	27 (7%)	4 (1%)
douleurs	18 (15%)	7 (2%)	20 (5%)	4 (1%)
Douleurs osseuses	19 (5%)	917 (2%)	19 (5%)	3 (1%)

De Bono, et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154

Etude TROPIC Décès pendant l'étude

	MP (n=371)	CBZP (n=371)
Total décès pendant étude	275 (74.1%)	227 (61.2%)
Lié progression	253 (68.2%)	197 (53.1%)
Lié EIG	7 (1.9%)	18 (4.9%)
Autres causes	15 (4.0%)	12 (3.2%)

Cabazitaxel et ses Dangers

Neutropénie

 Prophylaxie primaire avec G-CSF doit être envisagée pour les patients >65ans, de mauvais performance status, ayant des antécédants de neutropenie fébrile, de mauvais état nutritionnel, ou d'autres comorbidités notables

Troubles digestifs: diarrhée, nausées/vomissements

Antidiarrheiques, hydratation

Education du patient/Hospitalisation si nécessaire

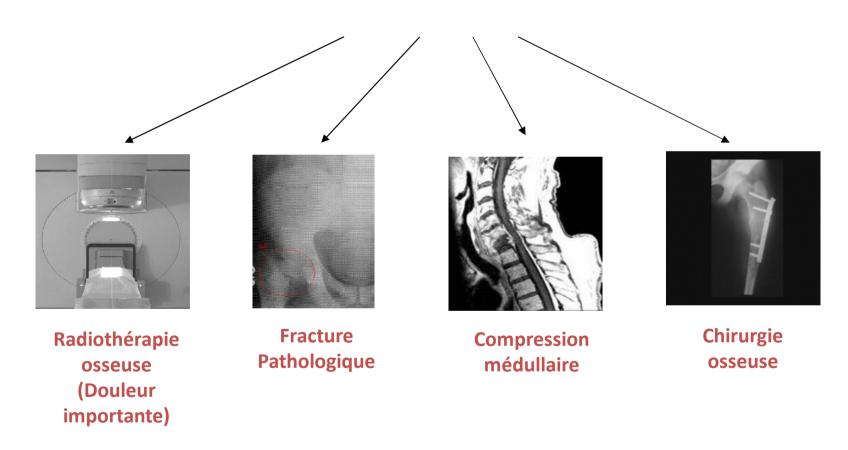
CABAZITAXEL

- Chimiothérapie efficace en 2^{ème} ligne thérapeutique ,avec amélioration de la survie globale versus mitoxantrone
 - Survie globale médiane (15.1 mois vs 12.7 mois)
 - 2 fois plus de patients en vie à 2 ans
 - 30% de réduction du risque de décès (HR = 0.70, P < .0001)
 - Les critères secondaires significativement améliorés
- un profil de tolérance acceptable (neutropénie/diarrhées) prévisible nécessitant une gestion proactive des effets indésirables,
- mais ATTENTION
- Hydratation adéquate en cas de diarrhées, vomissements
- G-CSF prescrit selon les recommandations de l'ASCO,EORTC

Cabazitaxel nouvelle option thérapeutique pour le traitement des CPRC,M+,résistant au Docétaxel

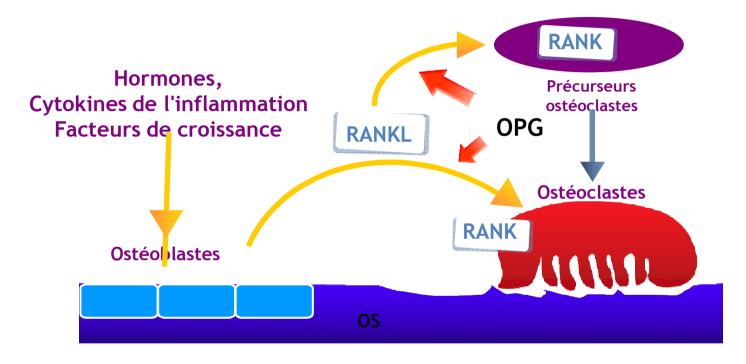
AGENTS CIBLANT L'OS

Definition des Evénement Osseux Reliés (SRE)



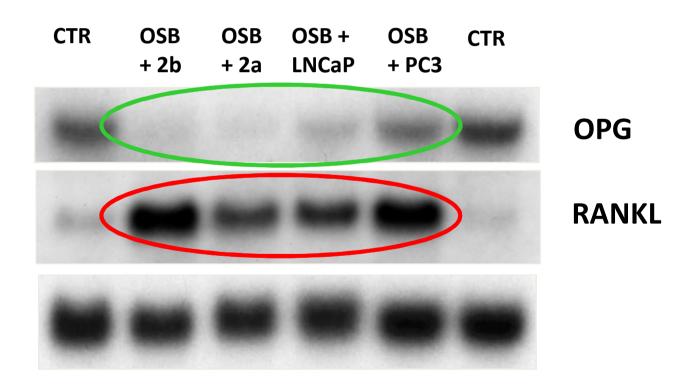
Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:165-76.

Voie RANKL/RANK/OPG

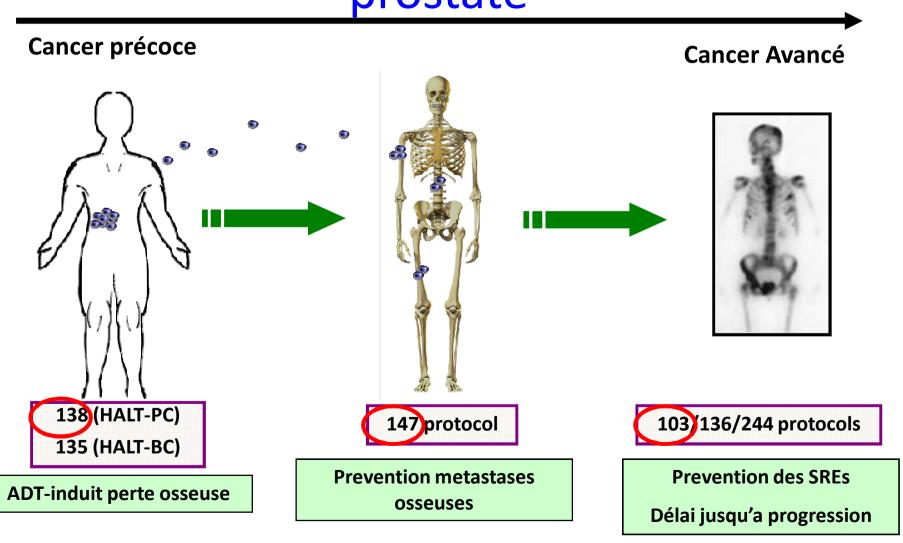


- L'ostéoprotégérine (OPG) agit en inhibant la stimulation de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes par le RANK ligand (RANKL), médiateur de la résorption osseuse induite par les hormones, les cytokines de l'inflammation et les facteurs de croissance produits par les tumeurs.
 - Le denosumab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

Surexpression de RANKL dans les Ostéoblastes en Co-culture avec les Cellules de Cancer de la Prostate



Dénosumab est en cours d'étude à différents stades du cancer de la 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)

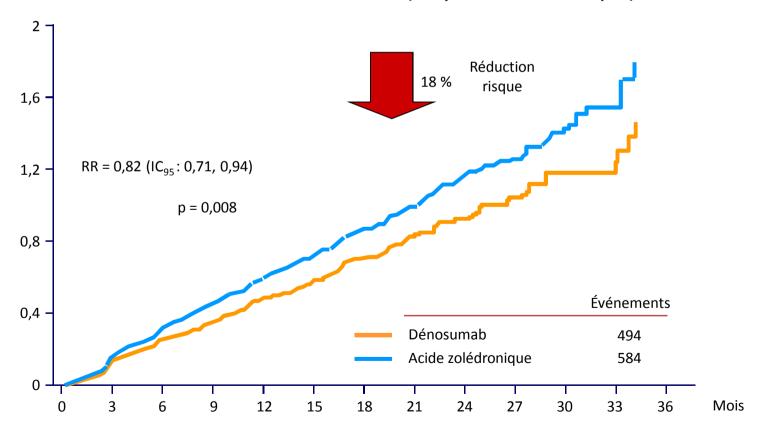
- Supplémentation calcium et vitamine D dans les 2 groupes
- Inclusions de mai 2006 à décembre 2008
- Arrêt de l'analyse en octobre 2009

^{*}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) et événements osseux suivants

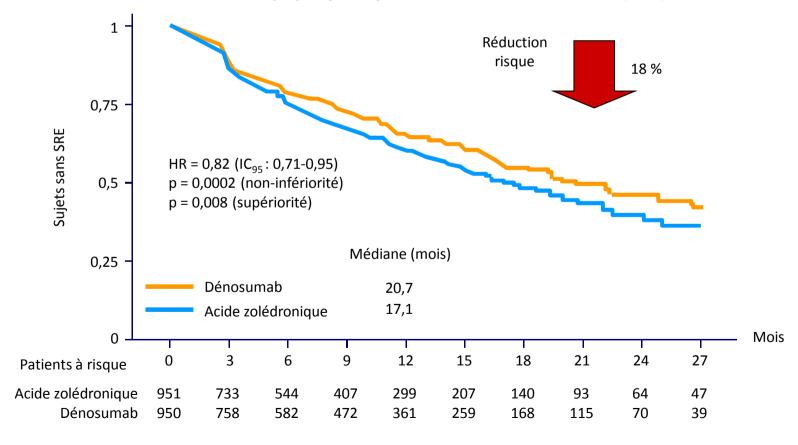
Cancer de la prostate avec métastases osseuses résistant à la castration Temps jusqu'au premier événement osseux et événements osseux suivants (analyse événements multiples)



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)

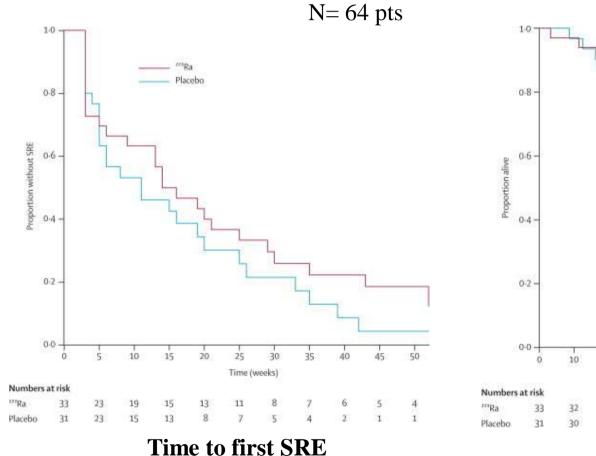


Alpharadin

Etude de phase II randomisée

- Alpharadin: radium-223 se fixant sur l'os
- Radioisotope: émission
- 3 doses différentes délivrées toutes les 6 semaines: 25,50,80
 Bq/kg
- Critère de jugement principal: réponse PSA
- Critères secondaires: effets dose sur PSA et Palc, toxicité
- 21 centres 121 pts, âge moyen=70 ans, PSA médian=127.6 ng/ml, traités entre 2006 et 2008
- CT antérieure chez 31% des pts

Radium-223 vs Placebo in CRPC



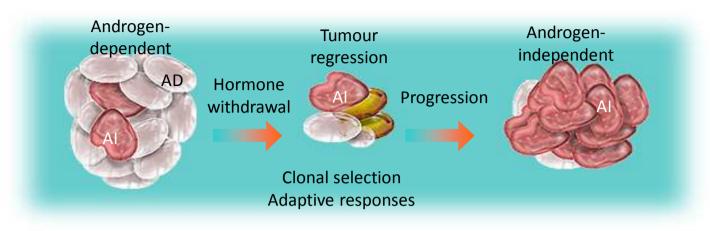
70 Time (weeks) **Overall survival**

Nilsson et al., Lancet Oncol 2007, 8: 587-94

Cibler la Résistance

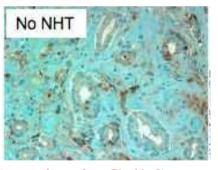
Cibler clusterin: OGX-011

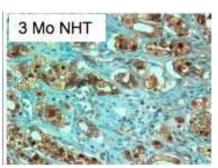
Changes in Gene Expression After Castration Through Castration Resistance

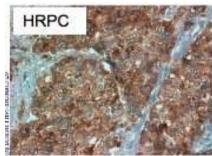


Over time inducible mechanisms of resistance are occurring during androgen ablation and continuing during chemotherapy: these mechanisms include increasing clusterin expression









Clusterin Function in Cell Stress and Survival:

- Potent inhibitor of protein aggregation under stress conditions
- Interacts with and inhibits activated Bax (Zhang et al, Nature Cell Biology, 2005)
- Enhances Ik-B degradation to increase NF-kB transcriptional activity

sCLU overexpression confers broad spectrum treatment resistance

Cancer de prostate hormono-résistant Anti-sens anti-clustérine

(OGX-011, Custirsen)

Anti-sens anti-clustérine (OGX-011, Custirsen).

Etude randomisée, multicentrique de phase II américaine et canadienne

80 patients
Cancer de prostate
métastatique
hormono-résistant



Bras A:

OGX-011: 640 mg IV /semaine

Après 3 doses de charge

Docetaxel: 75 mg/m2 IV J 1

Prednisone: 10 mg/j

Bras B:

Docetaxel: 75 mg/m2 IV d 1

Prednisone: 10 mg/j

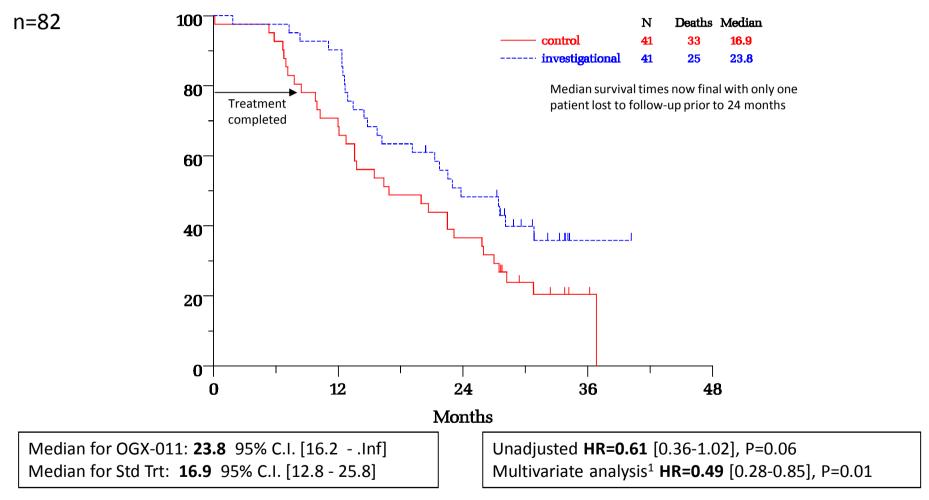
Tous les 21 jours x 6 cycles*

Cancer de prostate hormono-résistant Anti-sens anti-clustérine

(OGX-011, Custirsen)
Anti-sens anti-clustérine (OGX-011, Custirsen)
Etude randomisée, multicentrique de phase II

- Médiane de suivi de 32 mois
- Preuve de l'effet biologique avec une baisse des taux sériques de clustérine
- Tolérance : plus de frissons (23% de grade 2), de fièvre (18% de grade 2) et d'élévation de la créatininémie (8% de grade 2) dans le bras OGX-011
- Taux de réponse biologique (baisse > 50% du PSA) identique (58% vs 54%) et régression des lésions mesurables (19% versus 25%)
- Médiane de survie sans progression : 7.26 mois (5.26-8.77) versus 6.14 mois (3.65-8.64)
- La combinaison OGX-011 est indépendamment associé à une amélioration de la survie globale en analyse multivariée (HR=0.49, p=0.012)
- La phase III est en cours

Randomized Phase 2 Study Docetaxel-OGX-011

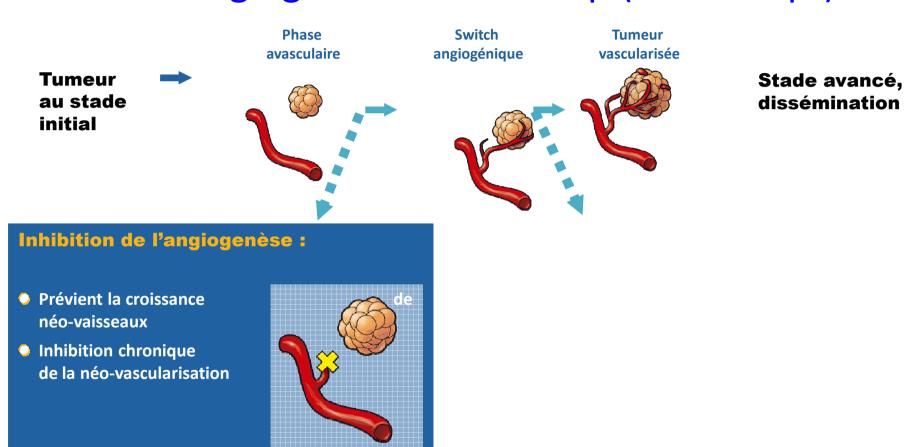


¹Variables predictive of OS on multivariate analysis: PS 0 vs 1 (P < 0.0001), presence of visceral metastasis (P = 0.01) and treatment assignment

Inhiber l'Angiogenèse

VEGF-Trap
Thalidomide
Lenalidomide

Cibler la vascularisation tumorale en inhibant l'angiogenèse : VEGF-trap (Aflibercept)

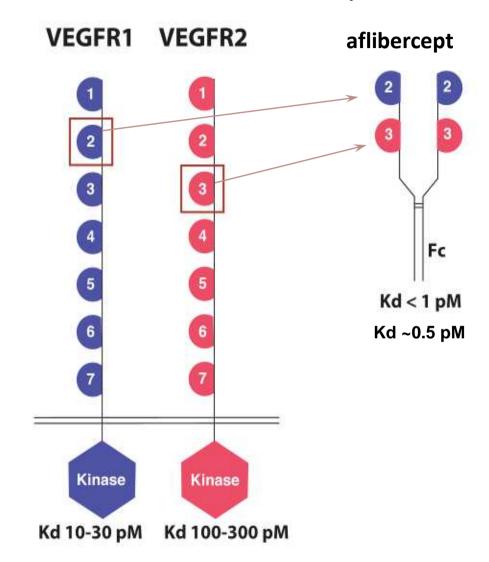


VEGF Trap/aflibercept

Aflibercept (VEGF-trap): un agent bloqueur du VEGF

Structure de l'aflibercept

- Protéine de fusion des domaines clés des récepteurs VEGF 1 et 2 et du fragment Fc d'une IgG1 humaine
- Séquences d'acides aminés humaines
- Haute affinité: liaison au VEGF plus puissante par rapport aux récepteurs natifs ou aux anticorps monoclonaux
- Bloque toutes les isoformes du VEGF-A
- Plus petit que les anticorps monoclonaux (MW ~115,000)
- Demi-vie d'élimination chez l'homme ~
 20 jours



Aflibercept (VEGF Trap) dans CPRC (VENICE)

Etude Internationale, multicentrique, double aveugle

mCPRC, 1er Ligne

- Facteurs deStratification :
 - ECOG PS (0,1 vs 2)
- Objectif Primaire:
 - Survivie Globale
- Objectifs Secondaires:
 - Réponse PSA
 - Survie sans progression
 - Réponse Douleur

R A N D O M I S A T I 600 pts

Docetaxel + Prednisone + Aflibercept 6 mg/kg IV, J 1, q 3 semaines

Docetaxel + Prednisone + Placebo J 1, q 3 semaines

600 pts

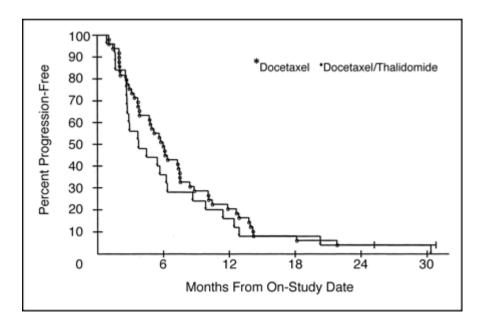
28 pays / 150 sites / recrutement 3 ans / suivi 2 ans Hypothèse: Reduction du risque de décès de 20% Traitement,au moins 12 semaines, planifié jusqu'à progression, consentement retiré ou toxicité inacceptable Suivi jusqu'au décès

Etude: recrutement terminée. Résultats en attente

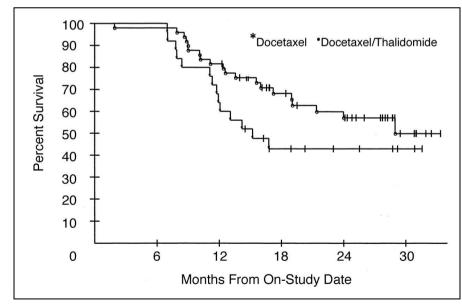
Phase II Randomisée Docétaxel +/Thalidomide in CRPC

- n=75
- Docétaxel 30 mg/m2/sem (3sem/5) +/- Thalidomide 200 mg/j
- Réponse PSA : 37% vs 53%

PFS: 3.7 vs 5.9 mois

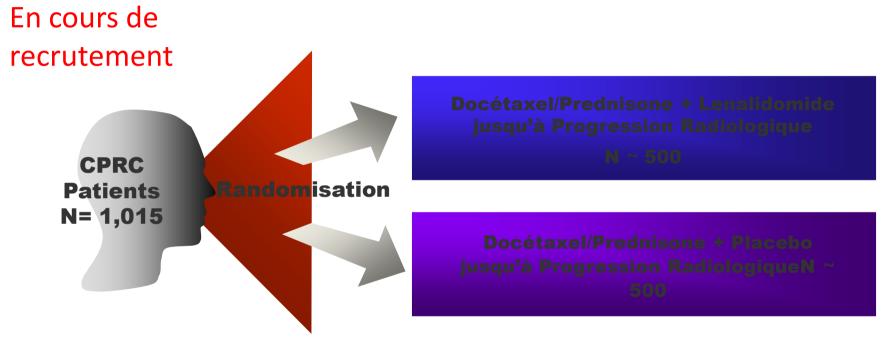


OS: 14.7 vs 28.9 mois



Dahut WL, J Clin Oncol 2004; 22: 2532-39

Docétaxel-Lenalidomide Essai de Phase III



Objectif primaire : survie globale

Hypothèse: 30% amélioration (de19 à 25 mois)

Lenalidomide:

- Effet Anti-angiogénique
- Modulation système Immunitaire

Agents ciblant le système immunitaire

Sipuleucel-T

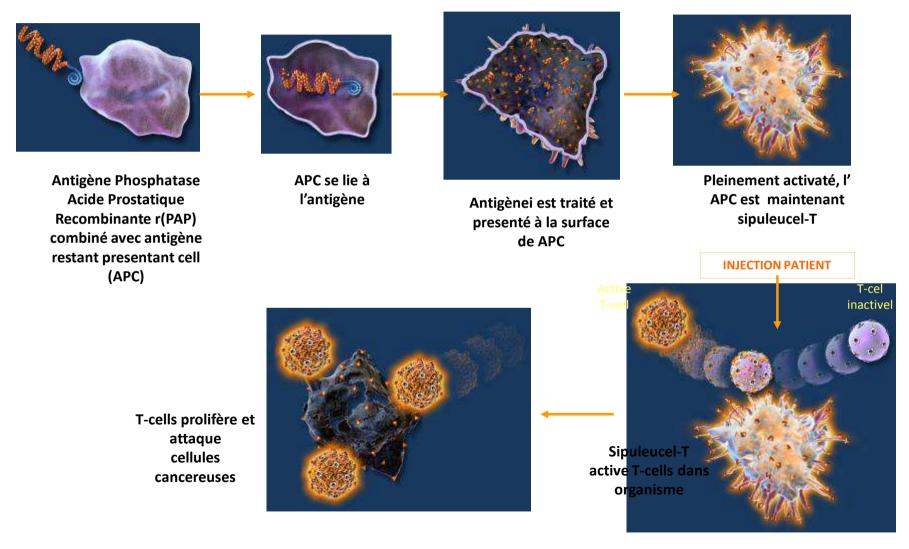
Cibler CTLA-4: Ipilimumab

Sipuleucel-T

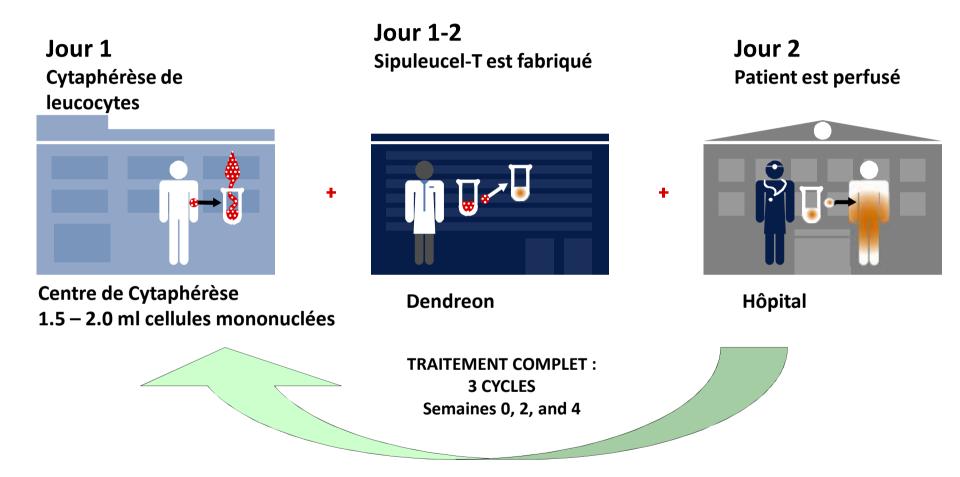
(Provenge ; APC8015) avant Docetaxel chez les patients métastatiques asymptomatiques

- Le Sipuleucel-T fait appel à une immunothérapie cellulaire par des cellules dendritiques autologues pulsées ex vivo par une protéine de fusion recombinante (PA2024) associant GM-CSF et phosphatase acide prostatique.
- Les données de deux essais de phase III chez des patients métastatiques asymptomatiques ont montré une amélioration de la médiane de survie chez les patients recevant du Sipuleucel-T par rapport à un placebo.

Immunotherapie Cellulaire

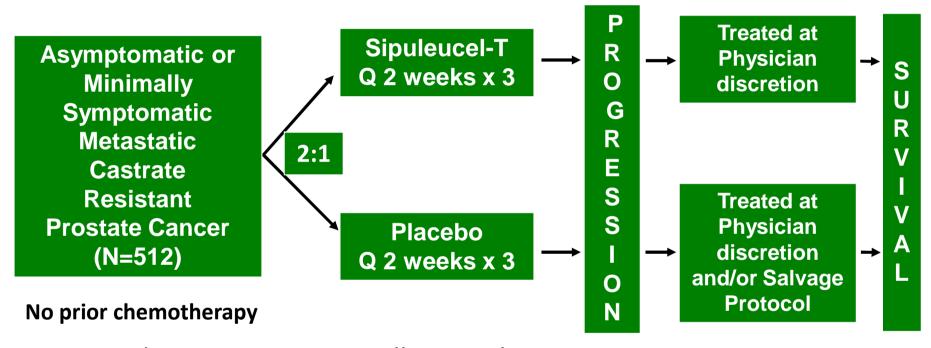


Fabrication Sipuleucel-T



•Quantité de cellules perfusée est le maximum de cellules qui a pu être préparé à partir de la cytaphérèse des leucocytes. La quantité moyenne de cellules nuclées injectées lors de la perfusion est de 3.65 x 10⁹ et la médiane des CD54+ injectées à chaque perfusion est de 7.45 x 10⁸. Les patients sont prémédiqué 30 minutes avant chaque perfusion avec paracétamol et diphenhydraminel. Sipuleucel-T ou placebo est administré IV sur 30 minutes, et les patients surveillé 30 minutes

Sipuleucel-T: The IMPACT phase III Trial



Primary endpoint: Overall Survival

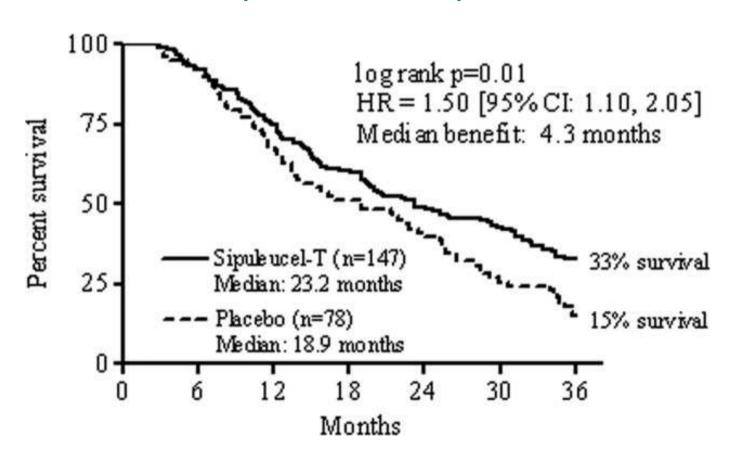
Secondary endpoint: Time to Objective Disease Progression

Sipuleucel-T: PAP-loaded Dendritic Cells (autologous cellular vaccine)

Kantoff, NEJM 2010

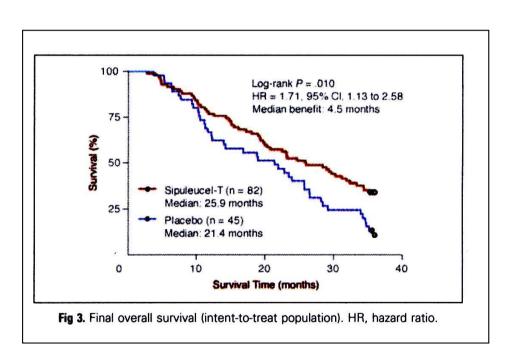
sipuleucel-T

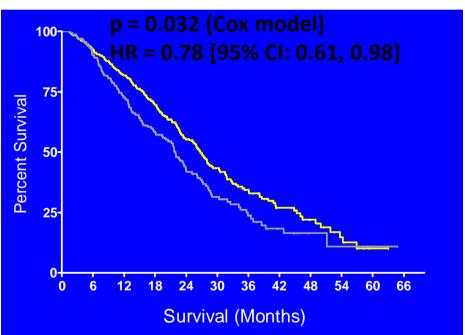
Impact Trial vs placebo



Sipuleucel-T autologous vaccine: Overall Survival

Sipuleucel-T (n = 341) vs Placebo (n=171)
Median OS: 25.8 vs 21.7 months





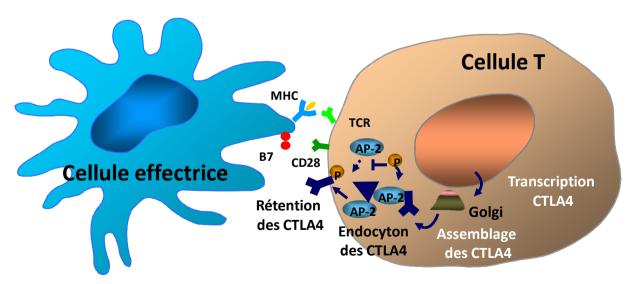
Small et al., J Clin Oncol 2009; 24: 3089-94

Kantoff, NEJM 2010

Nouvelles thérapies - Thérapies ciblées

Essai MDX010-20: mélanome et anti-CTLA4 (ipilimumab) [1]

- Développement des immunothérapies des cancers
 - cytokines et vaccins
- Récepteur CTLA4
 - responsable de l'inhibition des lymphocytes T

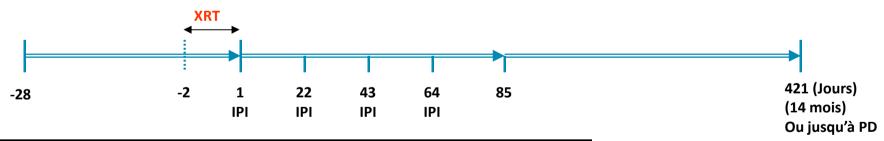


→ Activité antitumorale en phase I/II dans le mélanome

Phase II trial of Ipilimumab in CPRC (MDX010-21)

Rationnel: AC monoclonal Anti-CTLA4 capable de stimuler et augmenter l'immunité anti-cancéreuse

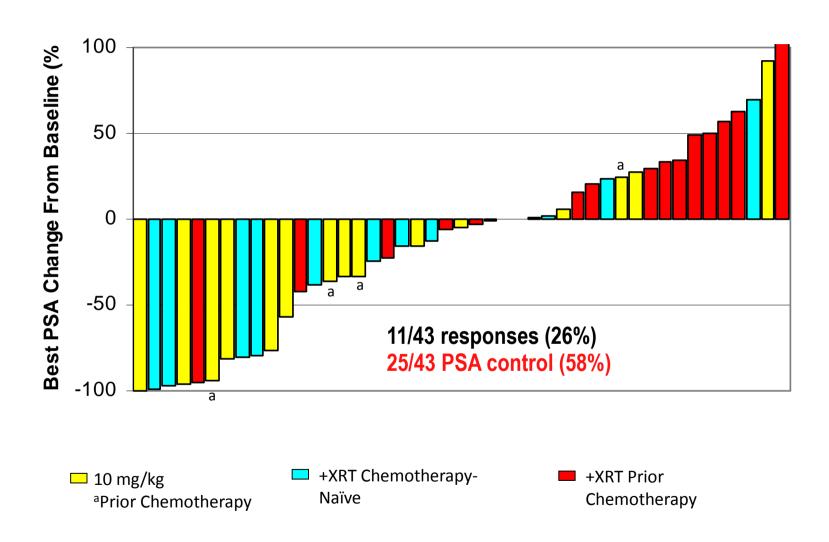




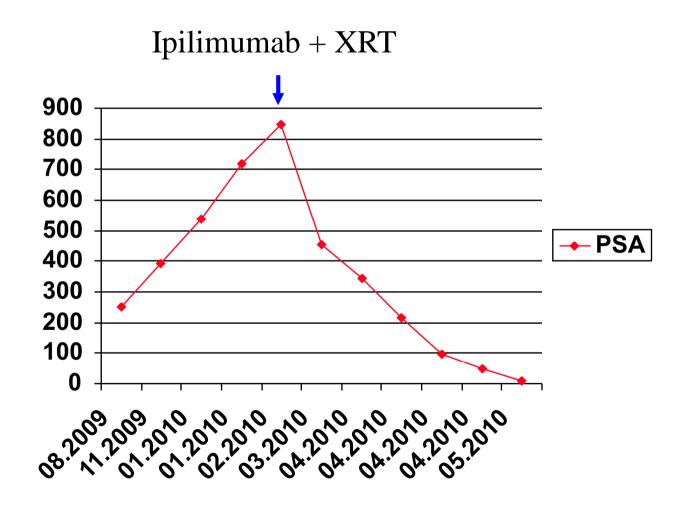
<u>Cohorte 1</u> Mono	Cohorte 2 XRT Non CHiMiO	Cohorte 3 XRT aves CHiMiO
10 mg/kg IPI	XRT + 10 mg/kg IPI	XRT + 10 mg/kg IPI
	Chomio naïf	Chimioantérieure
n =16	n = 16	n = 18

Slovin et al., ASCO 2009

Ipilimumab: PSA response

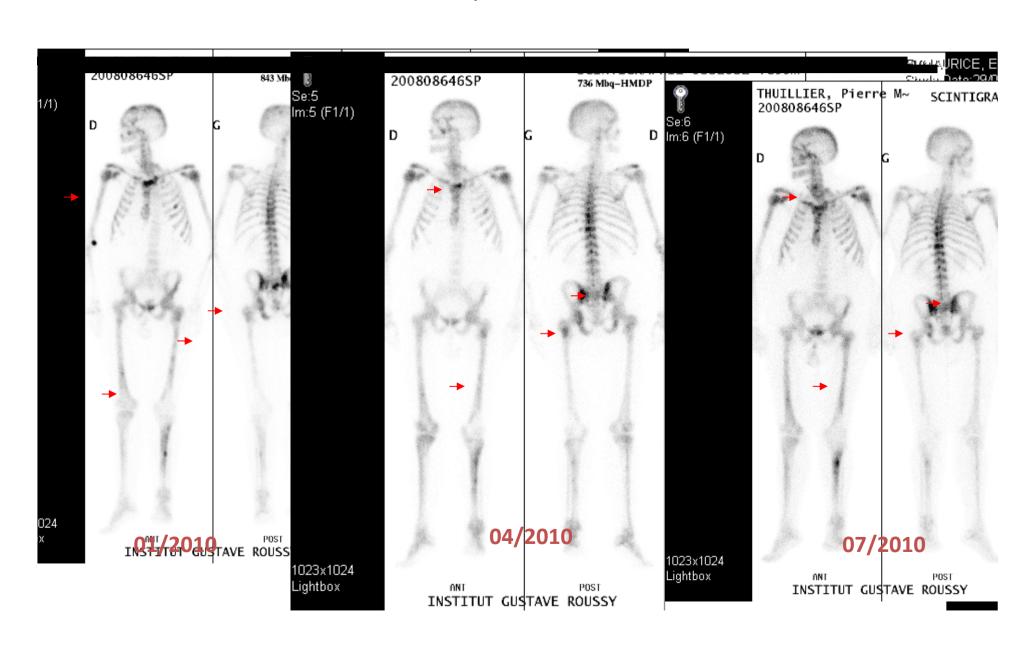


Cibler CTLA4: Ipilimumab: Mr T, CPRC, docetaxel-prétraité

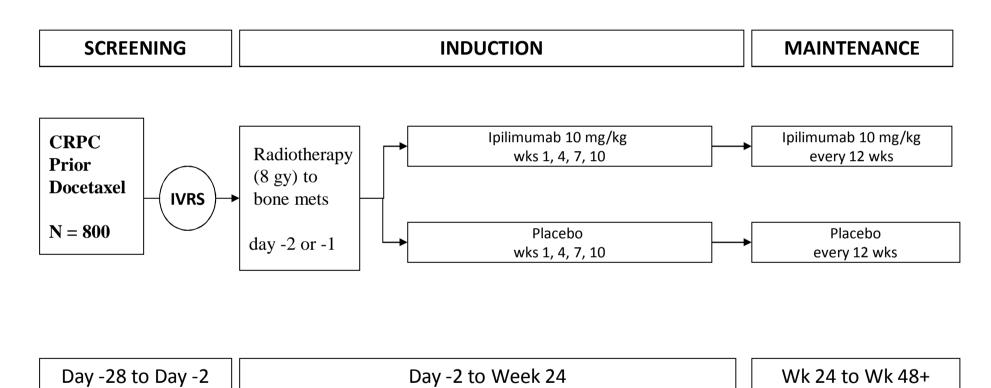


Ipilimumab, Mr T.

courtesy Pr Fizazi IGR



Essai dePhase III de RXT +/- Ipilimumab Post-Docetaxel dans CPRC



La dernière nouveauté prometteuse

Cabozantinib

Cabozantinib

- Le cabozantinib est un double inhibiteur de MET et de VEGFR.
- MET et son ligand HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) ont un rôle important dans l'invasion cellulaire et des métastases.
- MET et VEGFR2 ont une action synergique pour promouvoir l'angiogenèse.
- Les métastases osseuses sont associées à des niveaux élevés d'expression de MET.
- HGF et VEGF agissent par des cross-talks entre cellules tumorales, ostéoblastes et ostéoclastes.
- Dans les cancers de la prostate, en préclinique, la privation androgénique entraîne une augmentation de l'expression de MET et MET augmente avec la progression et les métastases osseuses et lymphatiques.

Tumeurs urologiques

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

Cabozantinib bloque la progression tumorale dans des modèles de xénogreffes de tumeur de la prostate avec lésions osseuses

Dans les cancers de la prostate (171 patients)

- 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

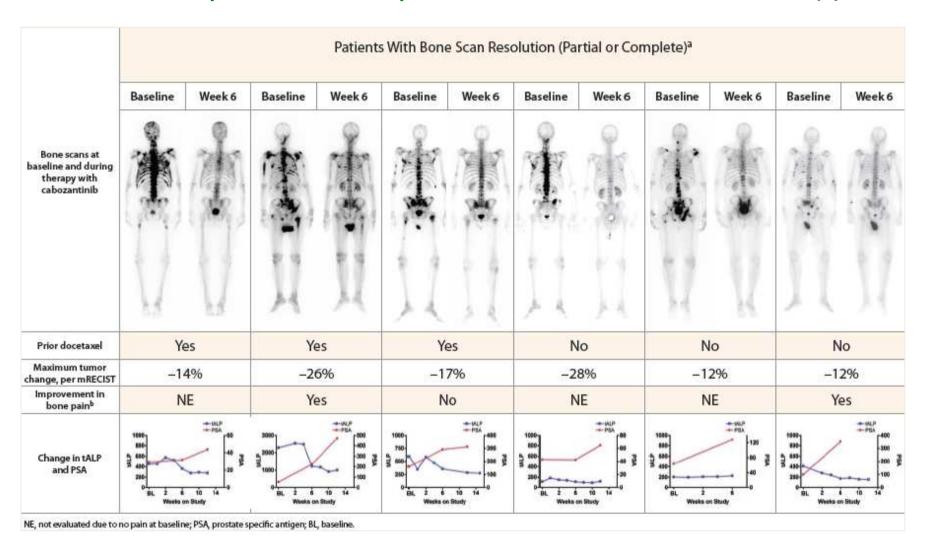




- → Profil de tolérance similaire aux autres ITK anti-VEGFR
- → Le cabozantinib va être évalué dans les CPRC avant docétaxel (NCT00940225)

Tumeurs urologiques

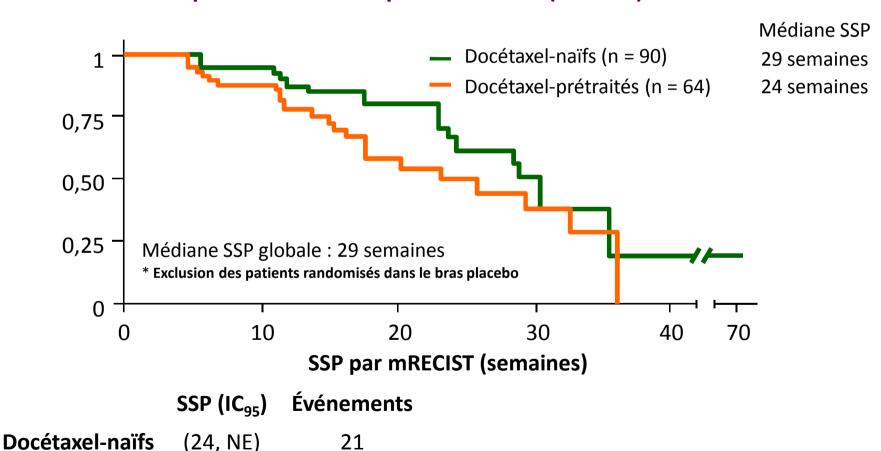
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : cabozantinib (2)



Tumeurs urologiques

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration : cabozantinib (3)

Survie sans progression selon le traitement préalable ou non par docétaxel (n = 154)



Docétaxel-prétraités

(18, 33)

25

Nouvelles approches thérapeutiques : Etude de phase III dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration

Avant docetaxel	Avec docetaxel	Après échec du docetaxel
Abiraterone MDV 3100 ZD 4054 Denosumab Alpharadin Sipuleucel-T (Provenge) G-VAX Ipilimumab Cabozantinib	ZD4054 Denosumab Calcitriol fortes doses G-VAX Bevacizumab ABT-471 OGX-011 Lénalidomide Dasatinib	Cabazitaxel Satraplatine Abiraterone MDV 3100 Ipilimumab

Phases III négatives (2004-2009)



Drogues inactives? Cibles inactives? Sélection inappropriée des patients? Peut-être auront-elles une nouvelle vie? Tri, recyclage ...

Le cancer de la prostate, un des 4 grands cancers, des enjeux économiques importants



Avancées thérapeutiques

- Reconnaitre l'importance de la multidisciplinarité des soins dans le traitement du cancer de la prostate au stade avancé
- Rôle de l'hormonothérapie optimisée
- Immunothérapie pour le traitement des formes avancées
- Deuxiéme ligne thérapeutique pour les patients échappant au docetaxel
- Mais, il faut encourager l'entrée dans les essais thérapeutiques

Conclusion

Que reste t-il parmi beaucoup de drogues?

- Nouvelles hormonothérapies, modulatrices du récepteur aux androgènes: Abiraterone, et peutêtre MDV3100, TAK700, TOK 001
- Chimiothérapie: Cabazitaxel
- Cibler l'os: Denosumab
- Immunothérapie: Sipuleucel
- Beaucoup d'espoir, qui ne seront pas tous déçus.