Mitä uutta eturauhassyövästä?

Tapio Utriainen, HUS

Onkologiapäivät 31.8.2013

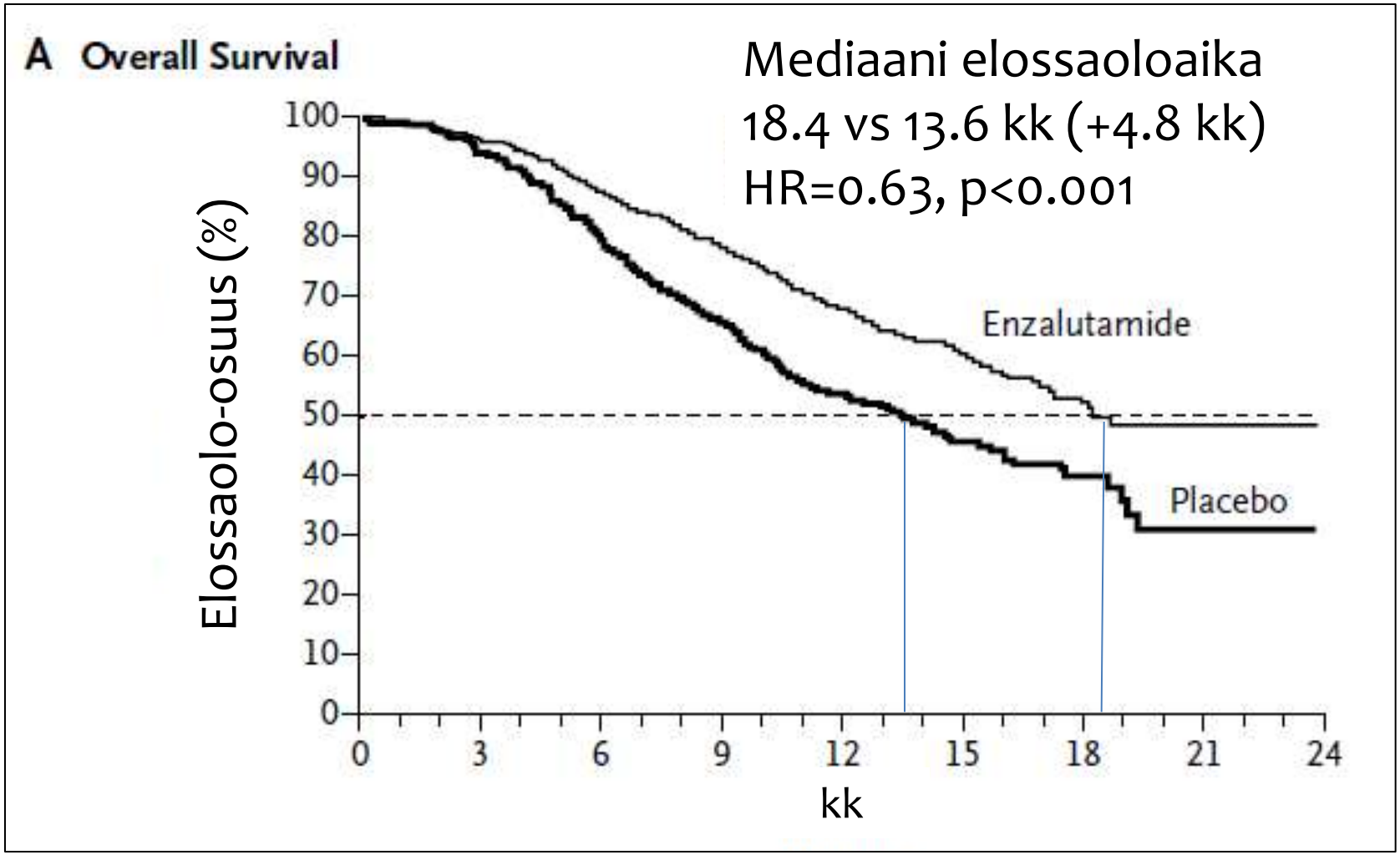
Mitä uutta eturauhassyövästä?

- Julkaisujen, ei uusien tulosten vuosi mCRPC:ssä
  - AFFIRM, ALSYMPCA, COU-AA-302
- Hyödyttääkö dosetakselihoito kastraatioherkässä tautivaiheessa?
  - GETUG-AFU15
- Voiko dosetakselihoitoa parantaa?
  - Kombinaatiotyöt ja PROSTY
- Uusien hormonaalisten lääkkeiden teho sekventiaalisessa käytössä?
  - Retrospektiiviset sarjat
- Uusien lääkkeiden käyttööntulo
  - Viranomaistilanne

Mitä uutta eturauhassyövästä?

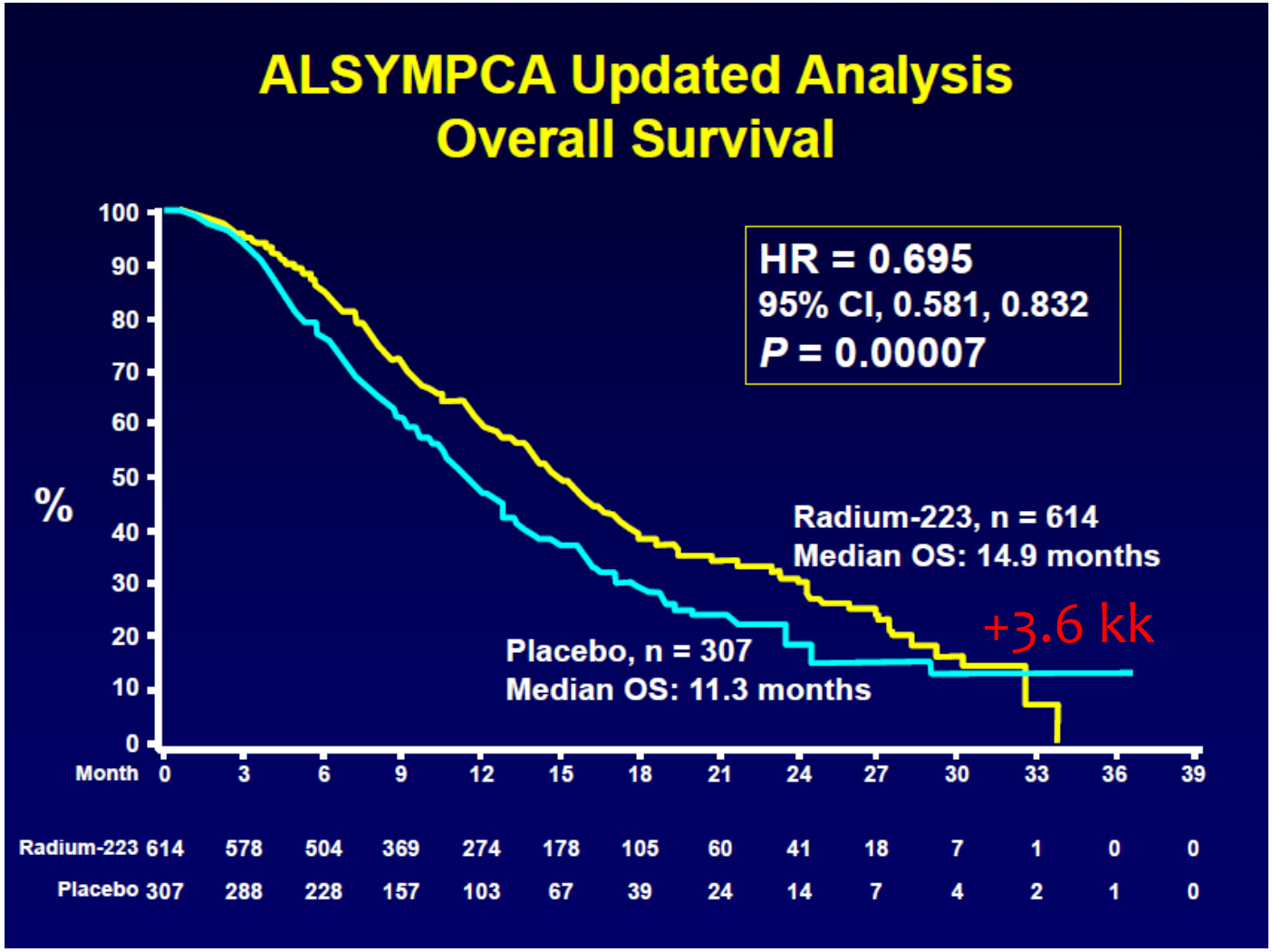
- Julkaisujen, ei uusien tulosten vuosi mCRPC:ssä
  - AFFIRM, ALSYMPCA, COU-AA-302
- Hyödyttääkö dosetakselihoito kastraatioherkässä tautivaiheessa?
  - GETUG-AFU15
- Voiko dosetakselihoitoa parantaa?
  - Kombinaatiotyöt ja PROSTY
- Uusien hormonaalisten lääkkeiden teho sekventiaalisessa käytössä?
  - Retrospektiiviset sarjat
- Uusien lääkkeiden käyttööntulo
  - Viranomaistilanne

Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy



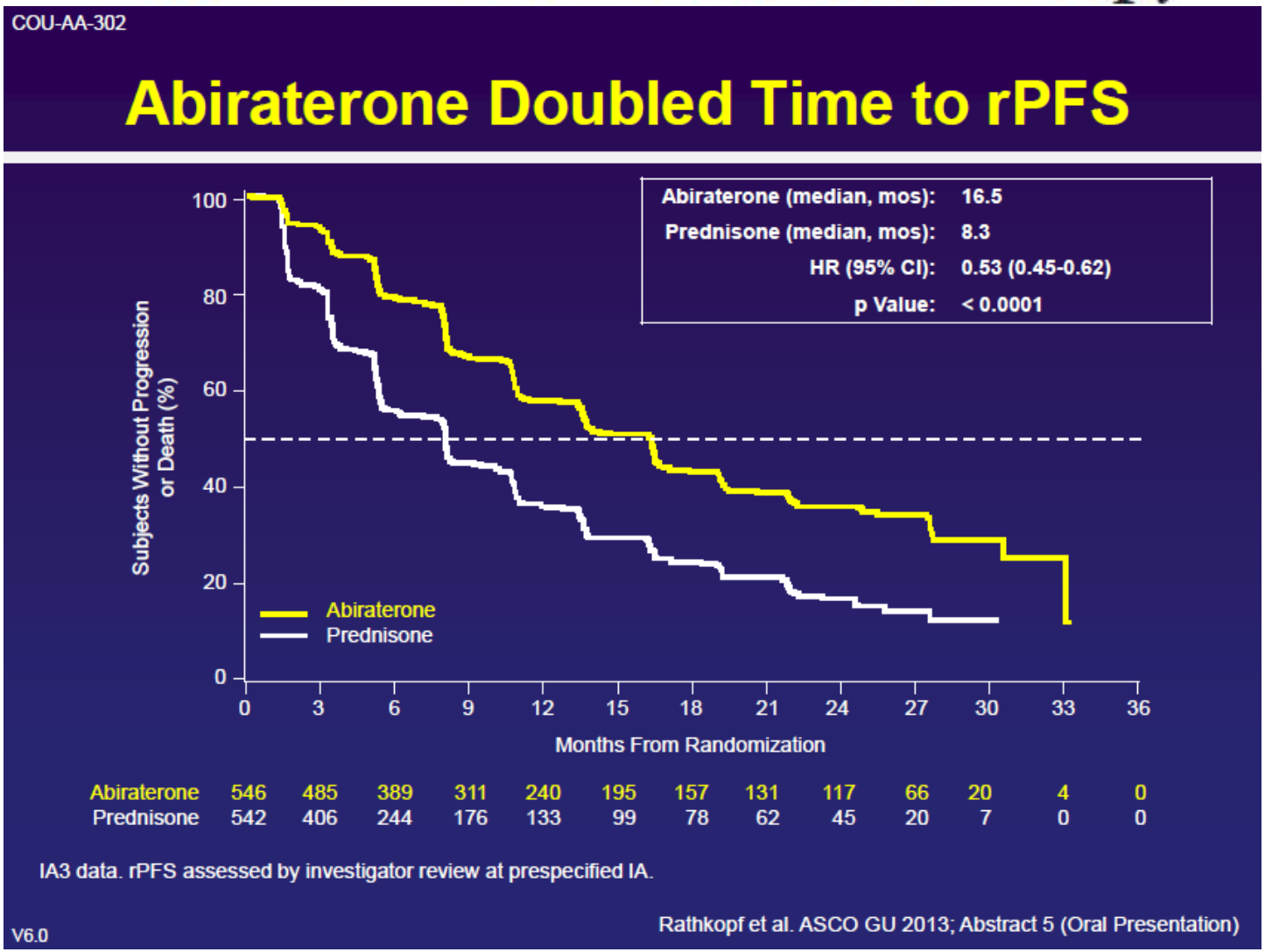
AFFIRM-trial, Scher HI et al, NEJM 367: 1187-1197, 2012 (Sep 2012)

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer



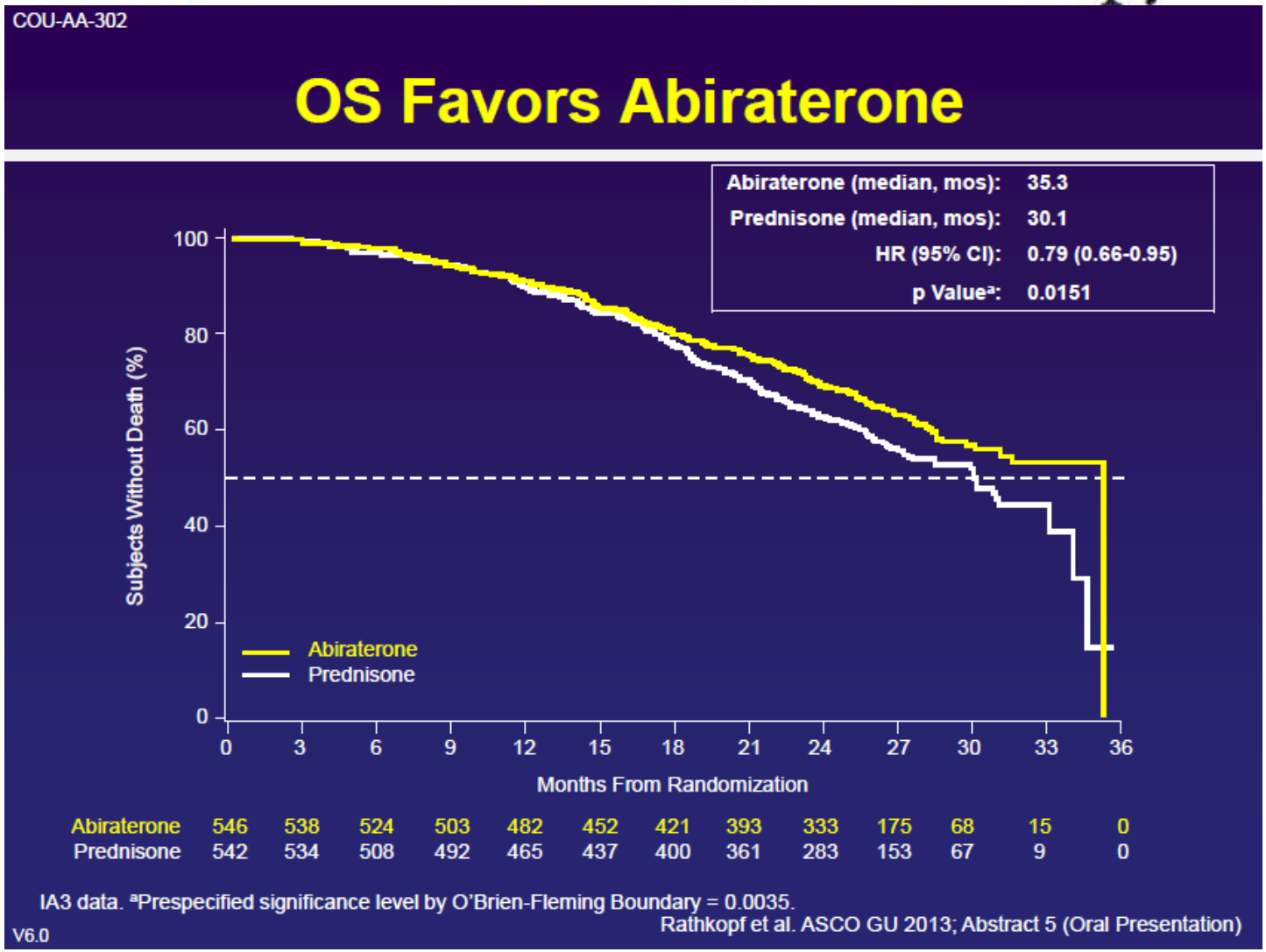
Parker C et al, NEJM 369: 213-223, 2013 (Jul 2013)

Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy



COU-AA-302-trial, Ryan CJ et al, NEJM 368: 138-148, 2013 (Jan 2013)

Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy



COU-AA-302-trial, Ryan CJ et al, NEJM 368: 138-148, 2013 (Jan 2013) ja *Rathkopf D et al, ASCO GU 2013*

Hyödyttääkö dosetakselihoito kastraatioherkässä tautivaiheessa?

Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial

Gwenaelle Gravis, Karim Fizazi, Florence Joly, Stéphane Oudard, Franck Priou, Benjamin Esterni, Igor Latorzeff, Remy Delva, Ivan Krakowski, Brigitte Laguerre, Fréderic Rolland, Christine Théodore, Gael Deplanque, Jean Marc Ferrero, Damien Pouessel, Loïc Mourey, Philippe Beuzeboc, Sylvie Zanetta, Muriel Habibian, Jean François Berdah, Jerome Dauba, Marjorie Baciuchka, Christian Platini, Claude Linassier, Jean Luc Labourey, Jean Pascal Machiels, Claude El Kouri, Alain Ravaud, Etienne Suc, Jean Christophe Eymard, Ali Hasbini, Guilhem Bousquet, Michel Soulie

Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial

- Kysymyksenasettelu:
  - Parantaako dosetakseli hoitotuloksia myös kastraatioherkässä tautivaiheessa (ADT ± dosetakseli)?
- Randomisoitu, sokkouttamaton, faasi III monikeskustutkimus:
  - Ranska 29 keskusta, Belgia 1 keskus
- Potilaat:
  - Radiologisesti verifioitu metastaattinen eturauhassyöpä
  - ADT:n aloittamisesta maks. 2 kk
- Hoito:
  - ADT: kastraatio tai LHRh-agonisti ± AA
  - Dosetakseli 75 mg/m^2 3 vk:n välein tavoitteena 9 sykliä
- Päätetapahtumat:
  - OS
  - Kliininen PFS (cPFS), biokemiallinen PFS (bPFS)

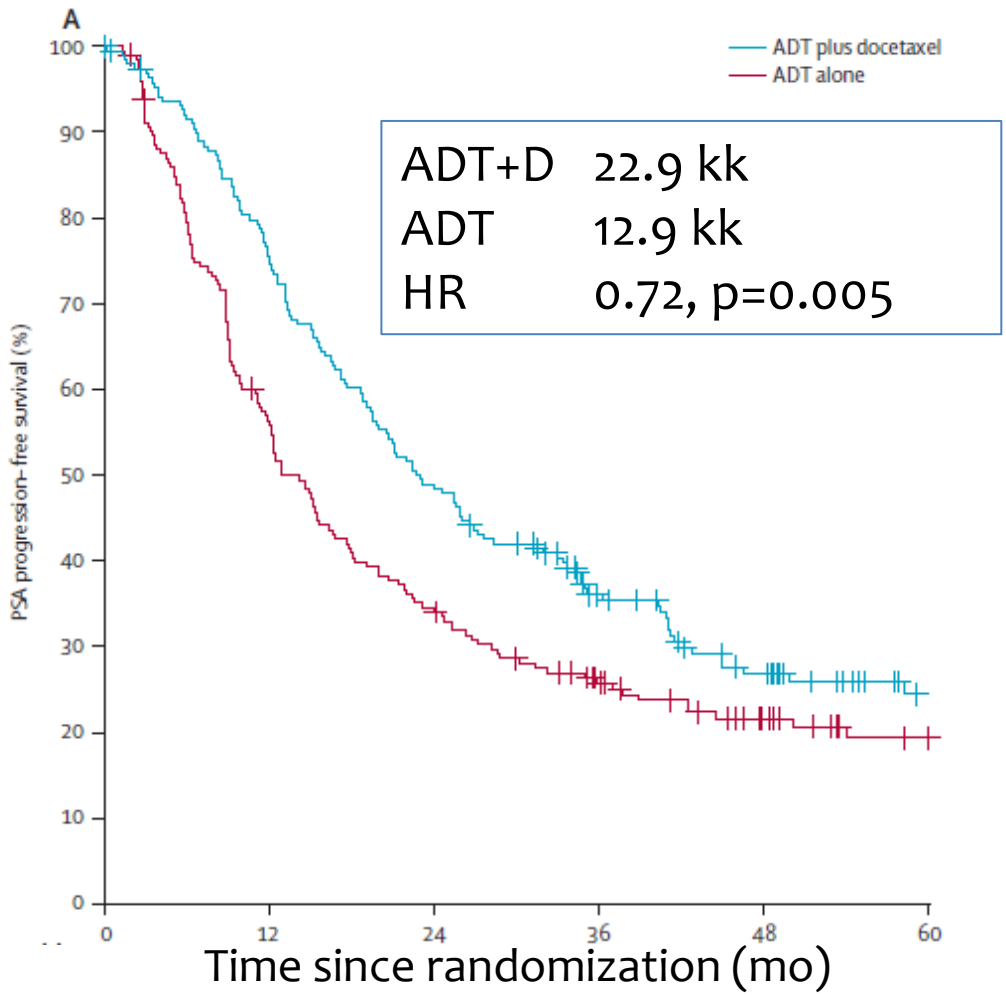
Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

ADT ± dosetakseli (GETUG-AFU 15): baseline characteristics

	ADT plus docetaxel (n=192)	ADT alone (n=193)
Age (years)	63 (57–68)	64 (58–70)
Initial Gleason score*		
2–6	18 (10%)	14 (7%)
7	66 (35%)	64 (34%)
8–10	103 (55%)	113 (59%)
Metastatic after treatment for local disease	62 (32%)	46 (24%)
Metastatic at diagnosis	128 (67%)	144 (75%)
Time from diagnosis of prostate cancer to randomisation (months)	2·50 (1·55–10·91)	2·07 (1·36–4·97)
Metastatic sites		
Bone	155 (81%)	156 (81%)
Nodes	100 (52%)	108 (56%)
Lung	22 (11%)	22 (11%)
Liver	9 (5%)	3 (2%)
Karnofsky score	100% (90–100)	100% (80–100)
Serum concentration of prostate-specific antigen (ng/mL)	26·7 (5·0–106·2)	25·8 (5·0–126·9)

Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

ADT ± dosetakseli (GETUG-AFU 15): PSA progression free survival



Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

ADT ± dosetakseli (GETUG-AFU 15): toxicity

	Androgen-deprivation therapy plus docetaxel (n=189)			Androgen-deprivation therapy alone (n=186)		
	Grade 1–5	Grade 3–4	Grade 5	Grade 1–5	Grade 3–5	Grade 5
Neutropenia	94 (50%)	61 (32%)	0	5 (3%)	0	0
Febrile neutropenia	15 (8%)	14 (7%)	1 (<1%)	0	0	0
Infections with neutropenia	5 (3%)	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	0
Anaemia	136 (72%)	4 (2%)	0	41 (22%)	2 (1%)	0
Thrombocytopenia	20 (11%)	1 (<1%)	0	9 (5%)	0	0
Fatigue	140 (74%)	13 (7%)	0	37 (20%)	2 (1%)	0
Nausea	55 (29%)	0	0	4 (2%)	0	0
Vomiting	16 (8%)	0 (0%)	0	0	0	0
Diarrhoea	58 (31%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Constipation	42 (22%)	0	0	9 (5%)	0	0
Alopecia	102 (54%)	5 (3%)	0	1 (<1%)	0	0
Sensory neuropathy	54 (29%)	3 (2%)	0	7 (4%)	0	0
Nail changes	74 (39%)	5 (3%)	0	0	0	0
Peripheral oedema	55 (29%)	2 (1%)	0	10	0	0
Dyspnoea	36 (19%)	4 (2%)	0	6 (3%)	0	0
Stomatitis	15 (8%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Mucositis	40 (21%)	1 (<1%)	0	0	0	0

Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

ADT ± dosetakseli (GETUG-AFU 15): treatments at progression

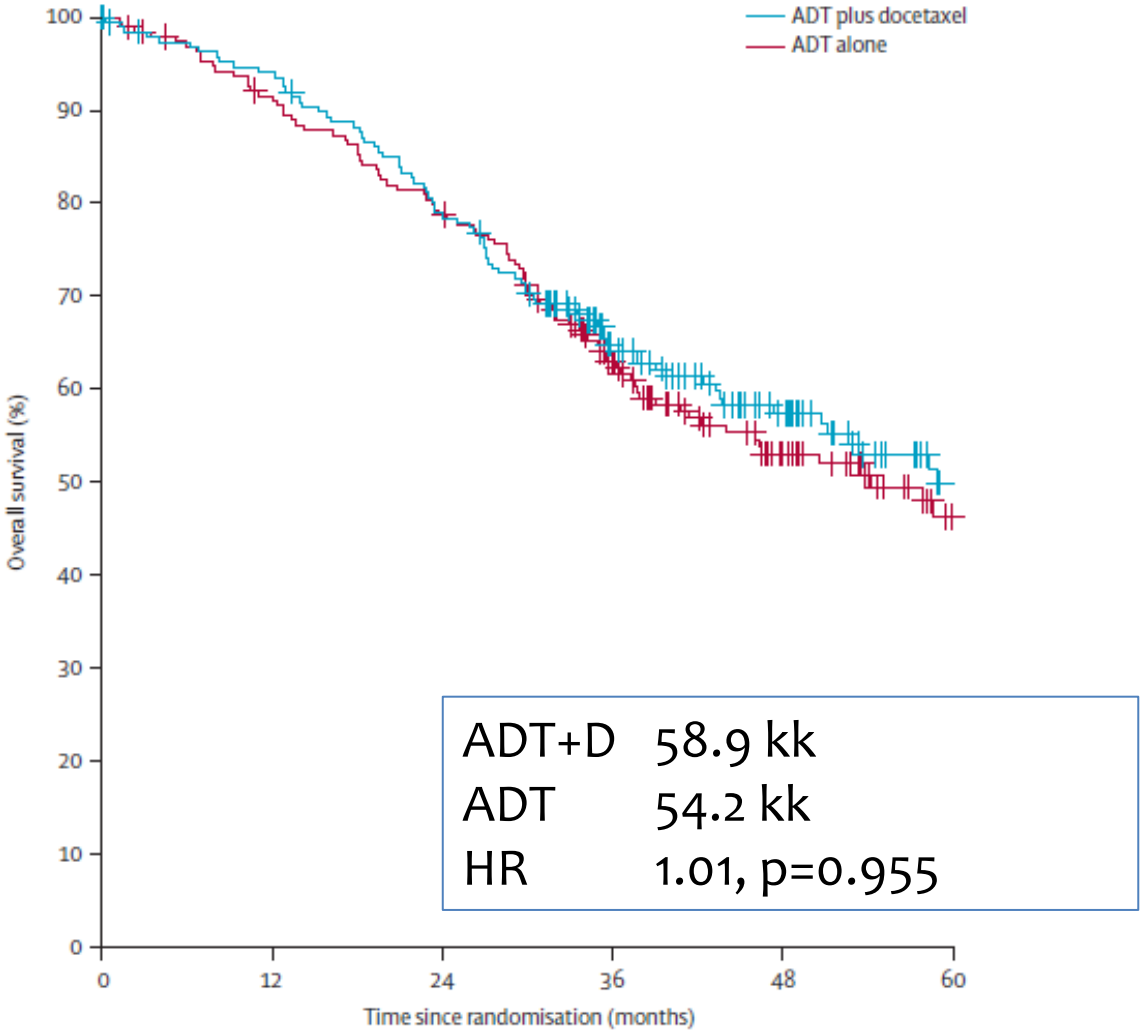
	Androgen-deprivation therapy plus docetaxel (n=192)	Androgen-deprivation therapy alone (n=193)
Docetaxel	54 (28%)	120 (62%)
Cabazitaxel	3 (2%)	2 (1%)
Included in a randomised study		
Abiraterone vs placebo	19 (10%)	21 (11%)
Enzalutamide vs placebo	9 (5%)	7 (4%)
Orteronel vs placebo	2 (1%)	1 (<1%)
Other experimental treatment*	13 (7%)	22 (11%)
Anthracycline	23 (12%)	34 (18%)
Etoposide	24 (13%)	26 (13%)
Platinum-based chemotherapy	21 (11%)	22 (11%)
Cyclophosphamide	8 (4%)	9 (5%)
Vinorelbine	9 (5%)	11 (6%)
Paclitaxel	4 (2%)	5 (3%)
Fluoropyrimidine	2 (1%)	1 (<1%)

Data are n (%). Some patients received more than one additional treatment. *Patients received efavirenz, BIBF 1120, enzastaurine, sagopilone, DTS-201, CNTO 328, or masitinib; or were included in randomised studies testing ipilimumab, dasatinib, zibotentan, sunitinib, vandetanib, or aflibercept against placebo.

Table 2: **Treatments at progression**

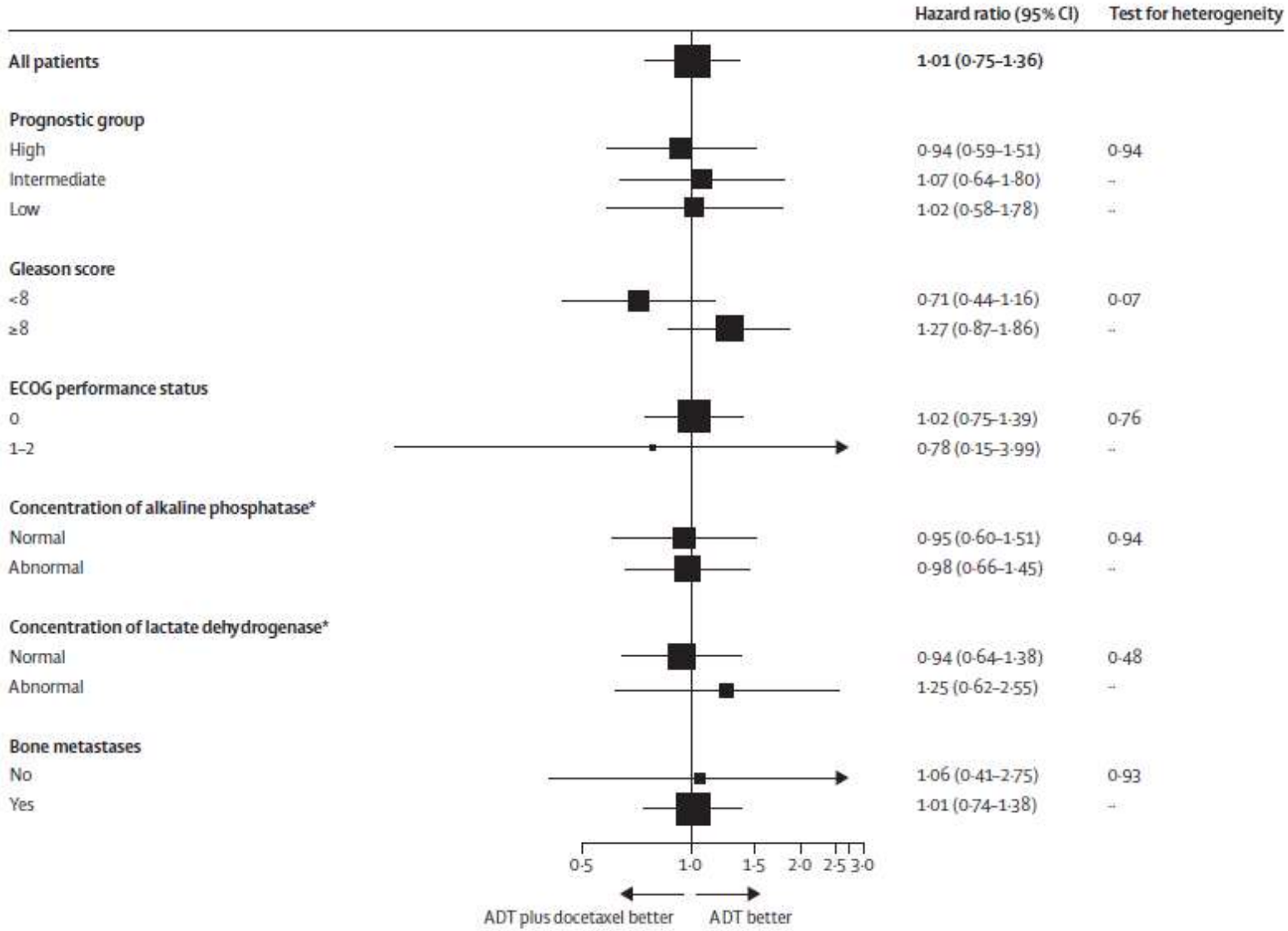
Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

ADT ± dosetakseli (GETUG-AFU 15): overall survival



Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

ADT ± dosetakseli (GETUG-AFU 15)



Lancet Oncol 14: 149-158, 2013 (Feb 2013)

Voiko dosetakselihoitoa tehostaa?

Voiko dosetakselihoitoa tehostaa?

- 8/9 raportoitua randomisoitua dosetakselikombinaatiotutkimusta
  - 5 kombinaatiota osoitettu tehottomiksi aiemmin
  - 3 kombinaatiota raportoitu vuoden sisällä
  - 1 kombinaatiotutkimus kesken

	KOMBINAATIO	TRIAL, julkaisuvuosi	N	OS Exp	OS Ctrl	HR	p
Anti-angiogeneettiset molekyylit							
	D ± bevacizumab [1]	CALGB 90401, 2012	1050	22.6	21.6	0.91	NS
	D ± aflibercept [2]	VENICE, 2013	1224	22.1	21.1	0.94	NS
Luun mikroympäristö							
	D ± atrazentan	SWOG S04321, 2012	991	18	17	1.01	NS
	D ± zibotentan	ENTHUSE M1C, 2013	1052	20.0	19.2	1.00	NS
	D ± dasatinib	READY, 2013	1380	21.5	21.2	0.99	NS
Immunomodulaattorit							
	D ± GVAX [3]	VITAL II, 2009	408	12.2	14.1	1.70	0.008
	D ± lenalidomide [4]	MAINSAIL, 2012	1059	19.2	NR	1.53	0.012
Sekalaiset vaikutusmekanismit							
	D ± calcitriol [5]	ASCENT II, 2011	953	17.8	20.2	1.42	0.002
	D ± custirsen	SATURN	800				

[1] Better PFS in exp arm [1,2,4] Greater toxicity in exp arm [3,4,5] Harmful treatment effect

	KOMBINAATIO	TRIAL, julkaisuvuosi	N	OS Exp	OS Ctrl	HR	p
Anti-angiogeneettiset molekyylit							
	D ± bevacizumab [1]	CALGB 90401, 2012	1050	22.6	21.6	0.91	NS
	D ± aflibercept [2]	VENICE, 2013	1224	22.1	21.1	0.94	NS
Luun mikroympäristö							
	D ± atrazentan	SWOG S04321, 2012	991	18	17	1.01	NS
	D ± zibotentan	ENTHUSE M1C, 2013	1052	20.0	19.2	1.00	NS
	D ± dasatinib	READY, 2013	1380	21.5	21.2	0.99	NS
Immunomodulaattorit							
	D ± GVAX [3]	VITAL II, 2009	408	12.2	14.1	1.70	0.008
	D ± lenalidomide [4]	MAINSAIL, 2012	1059	19.2	NR	1.53	0.012
Sekalaiset vaikutusmekanismit							
	D ± calcitriol [5]	ASCENT II, 2011	953	17.8	20.2	1.42	0.002
	D ± custirsen	SATURN	800				

[1] Better PFS in exp arm [1,2,4] Greater toxicity in exp arm [3,4,5] Harmful treatment effect

Voiko dosetakselihoitoa tehostaa?

- Dosetakselikombinaatioilla ei ole toistaiseksi osoitettu olevan elinaikahyötyä dosetakseliin verrattuna
- Osa dosetakselikombinaatioista on haitallisia

Voiko dosetakselihoitoa tehostaa?

- Dosetakselikombinaatioilla ei ole toistaiseksi osoitettu olevan elinaikahyötyä dosetakseliin verrattuna
- Osa dosetakselikombinaatioista on haitallisia
- Dosetakselin annostelu 2 vk:n välein (50 mg/m^2) tuottaa vähintään yhtä hyvän hoitotuloksen kuin tavanomainen annostelu 3 vk:n välein (75 mg/m^2), PROSTY trial [1]:

	Dosetakseli 2 vk:n välein	Dosetakseli 3 vk:n välein	HR	p
Time to treatment failure (kk)	5.6	4.9	1.3	0.014
Overall survival (kk)	19.5	17.0	1.4	0.021
Kuumeinen neutropenia (%)	4	14		

[1] Kellokumpu-Lehtinen PL et al, Lancet Oncol 14: 117-124, 2013 (Feb 2013)

Hormonihoitosekvenssi

Dosetakseli

↓

Entsalutamidi

↓

Abirateroni

Dosetakseli

↓

Abirateroni

↓

Entsalutamidi

Hormonihoitosekvenssi

DOSE > ENZ > ABI

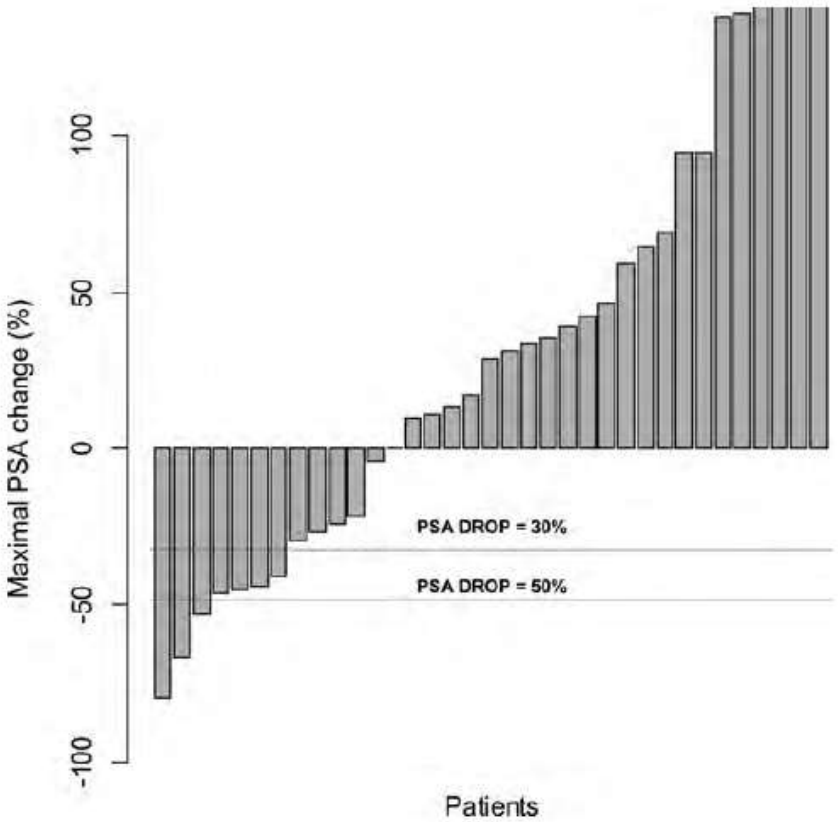
- Retrospektiivinen tiedonkeruu AFFIRM-tutkimuksen potilaista:
  - N=38: Ranska, UK [1]
  - N=30: Kanada, USA [2]

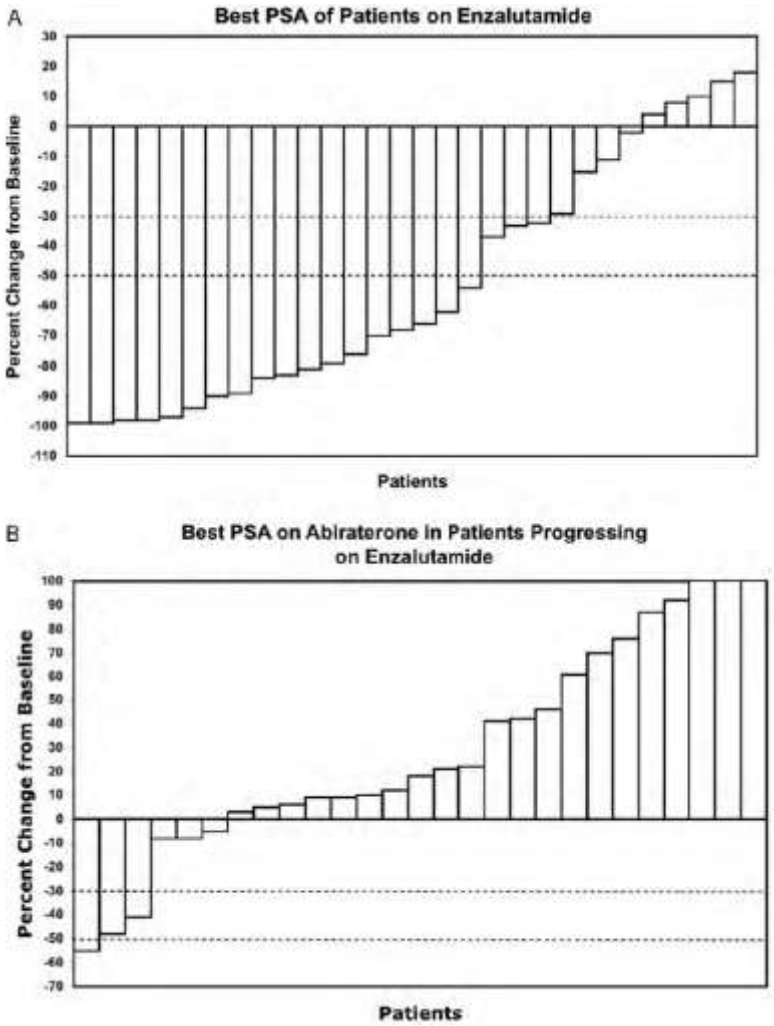
DOSE > ABI > ENZ

- Retrospektiivinen tiedonkeruu abirateronin jälkeen entsalutamidilla compassionate use -ohjelmassa hoidetuilla potilailla:
  - N=35: Saksa [3]

[1] Loriot Y et al, Ann Oncol 24: 1807-1812, 2013 (Jul 2013)
[2] Noonan KL et al, Ann Oncol 24: 1802-1807, 2013 (Jul 2013)
[3] Schrader AJ et al, Eur Urol 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.042 (Jul 2013)

Hormonihoitosekvenssi:
DOSE > ENZ > ABI





Loriot Y et al, Ann Oncol 2013

Noonan KL et al, Ann Oncol 2013

Hormonihoitosekvenssi:
DOSE > ENZ > ABI

PSA-vasteet	>50%	>30%
ENZ	55%	63%
ABI	8%	18%

Abirateronihoidossa:

PFS	2.7 kk
OS	7.2 kk

Loriot Y et al, Ann Oncol 2013

PSA-vasteet	>50%	>30%
ENZ	60%	70%
ABI	3%	11%

Abirateronihoidossa:

PFS	15.4 kk
OS	50.1 vk

Noonan KL et al, Ann Oncol 2013

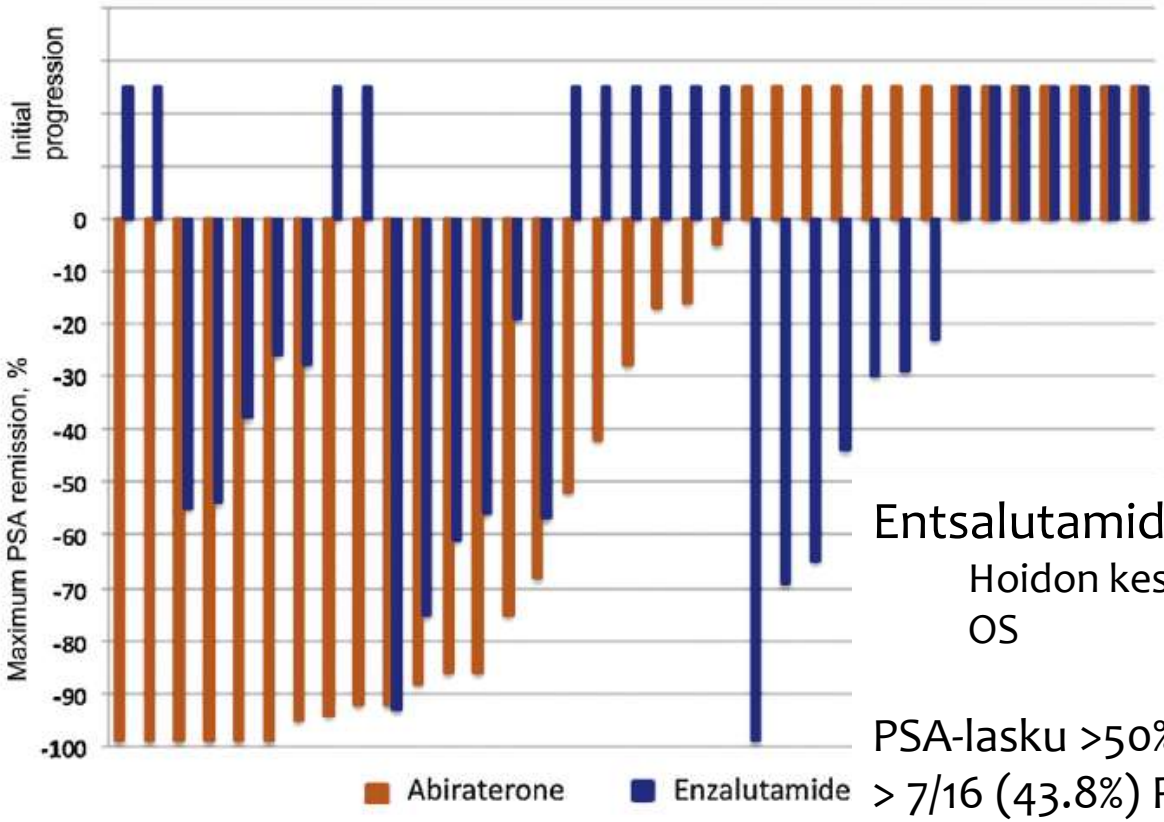
Hormonihoitosekvenssi: DOSE > ABI > ENZ

Response	Patients, no. (%)
Primary ADT	
Significant response (PSA decline >50%)	33 (94.3)
Biochemical progression	2 (5.7)
Abiraterone in CRPC	
Any PSA decline	21 (60.0)
PSA decline >30%	17 (48.6)
PSA decline >50%	16 (45.7)
Enzalutamide following abiraterone	
Any PSA decline	18 (51.4)
PSA decline >30%	13 (37.1)
PSA decline >50%	10 (28.6)

ADT = androgen-deprivation therapy; CRPC = castration-resistant prostate cancer; PSA = prostate-specific antigen.

Schrader AJ et al, Eur Urol 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.042 (Jul 2013)

Hormonihoitosekvenssi:
DOSE > ABI > ENZ



Entsalutamidihoidossa:

Hoidon kesto	4.9 kk
OS	7.1 kk

PSA-lasku >50% ABI:n aikana
> 7/16 (43.8%) PSA-responssi ENZ:n aikana
PSA-lasku <50% ABI:n aikana
> 3/19 (15.8%) PSA-responssi ENZ:n aikana

Schrader AJ et al, Eur Urol 2013, http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.042 (Jul 2013)

Hormonihoitosekvenssi: yhteenveto

- Edenneemmässä tautivaiheessa ja/tai sekventiaalisessa käytössä lääkkeiden teho ei vastaa rekisteröintitutkimusten tuloksia
- Androgeenireseptorin salpaajan ja testosteronisynteesin estäjän resistenssimekanismit ovat pääosin yhteneväisiä
- Resistenssi toiselle vaikutusmekanismille ei kokonaan poissulje mahdollisuutta hyötyä toisesta vaikutusmekanismista (ABI>ENZ PSA-vasteita <30%:lla, ENZ>ABI PSA-vasteita <10%:lla)
- Vailla vastausta:
  - Tehokkain hoito dosetakselin jälkeen (kabatsitakseli/ABI/ENZ)
  - Tehokkain hoitosekvenssi, kombinaation teho
  - Dosetakselin tai dosetakselin jälkeisen hormonaalisen hoidon hyöty jos abirateroni (COU-AA-302) tai entsalutamidi (PREVAIL) tulee käyttöön pre-kemotilanteessa

Hormonihoitosekvenssi: yhteenveto

- Edenneemmässä tautivaiheessa ja/tai sekventiaalisessa käytössä lääkkeiden teho ei vastaa rekisteröintitutkimusten tuloksia
- Androgeenireseptorin salpaajan ja testosteronisynteesin estäjän resistenssimekanismit ovat pääosin yhteneväisiä
- Resistenssi toiselle vaikutusmekanismille ei kokonaan poissulje mahdollisuutta hyötyä toisesta vaikutusmekanismista (ABI>ENZ PSA-vasteita <30%:lla, ENZ>ABI PSA-vasteita <10%:lla)
- Vailla vastausta:
  - Tehokkain hoito dosetakselin jälkeen (kabatsitakseli/ABI/ENZ)
  - Tehokkain hoitosekvenssi, kombinaation teho
  - Dosetakselin tai dosetakselin jälkeisen hormonaalisen hoidon hyöty jos abirateroni (COU-AA-302) tai entsalutamidi (PREVAIL) tulee käyttöön pre-kemotilanteessa

Lääkeviranomaiset ja uudet eturauhassyöpälääkkeet?

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Abirateroni, laajennettu indikaatio (pre-kemo)
  - CHMP: puoltava lausunto 15.12.2012
  - EC: myyntilupa 11.1.2013
  - KELA: vahvistettu kohtuullinen tukkuhinta, ei korvattavuutta
- Entsalutamidi
  - CHMP: puoltava lausunto 25.4.2013
  - EC: myyntilupa 21.6.2013
  - KELA: ei vahvistettua kohtuullista tukkuhintaa tai korvattavuutta
- Radium-223-dikloridi
  - CHMP: käsittelyssä
  - EC: ei myyntilupaa
  - USA $69.000 (52.000€)
- Sipuleucel-T
  - CHMP: puoltava lausunto 27.6.2013
  - EC: ei myyntilupaa

CHMP, the Committee for Medicinal Products for Human Use

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Abirateroni, laajennettu indikaatio (pre-kemo)
  - CHMP: puoltava lausunto 15.12.2012
  - EC: myyntilupa 11.1.2013
  - KELA: vahvistettu kohtuullinen tukkuhinta, ei korvattavuutta
- Entsalutamidi
  - CHMP: puoltava lausunto 25.4.2013
  - EC: myyntilupa 21.6.2013
  - KELA: ei vahvistettua kohtuullista tukkuhintaa tai korvattavuutta
- Radium-223-dikloridi
  - CHMP: käsittelyssä
  - EC: ei myyntilupaa
  - USA $69.000 (52.000€)
- Sipuleucel-T

HEADS UP, EUROPE: DENDREON'S PROVENGE IS COMING

CHMP, the Committee for Medicinal Products for Human Use

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Abirateroni, laajennettu indikaatio (pre-kemo)
  - CHMP: puoltava lausunto 15.12.2012
  - EC: myyntilupa 11.1.2013
  - KELA: vahvistettu kohtuullinen tukkuhinta, ei korvattavuutta
- Entsalutamidi
  - CHMP: puoltava lausunto 25.4.2013
  - EC: myyntilupa 21.6.2013
  - KELA: ei vahvistettua kohtuullista tukkuhintaa tai korvattavuutta
- Radium-223-dikloridi
  - CHMP: käsittelyssä
  - EC: ei myyntilupaa
  - USA $69.000 (52.000€)
- Sipuleucel-T
  - CHMP: puoltava lausunto 27.6.2013
  - EC: ei myyntilupaa

CHMP, the Committee for Medicinal Products for Human Use