G E P A C
10º Congreso de Pacientes con Cáncer
Madrid, 27-29 NOV 2015

Hospital Universitario
Guadalajara

Cáncer de Próstata Avanzado: la perspectiva del Oncólogo

Dr Javier Cassinello
Sección de Oncología Médica,
Hospital Universitario de Guadalajara.

Sumario

Hospital Universitario Guadalajara

Cáncer de Próstata Avanzado

- Concepto de Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)
- Nuevas Alternativas Terapéuticas
  - Hormonales
  - Quimioterapia
  - Radioisótopos
  - Inmunoterapia
  - SECUENCIAS Y COMBINACIONES
- CONCLUSIONES

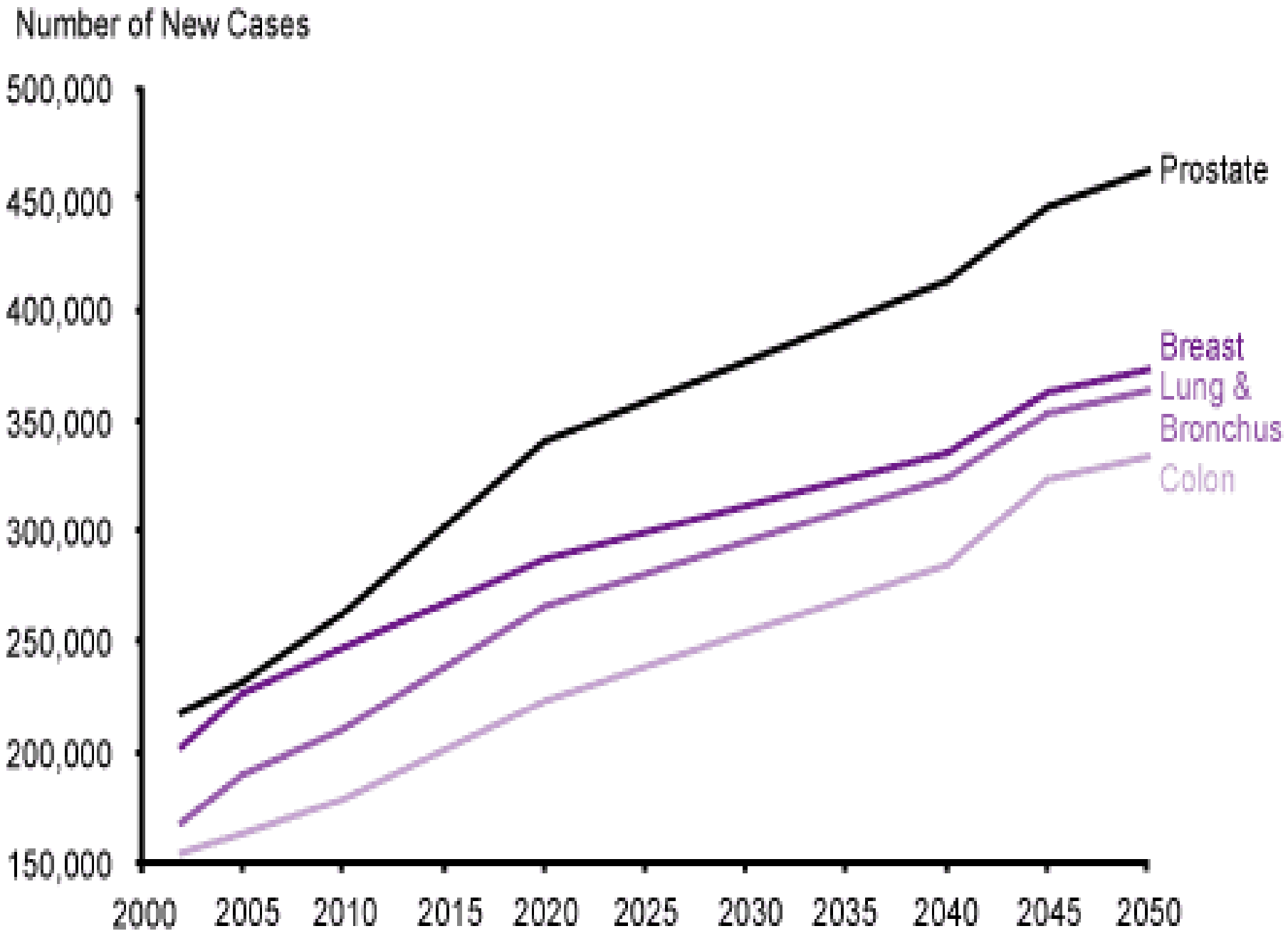
1. Introducción

Epidemiología del cáncer de próstata

13.500 nuevos casos en 2012
5.500 muertes en 2012

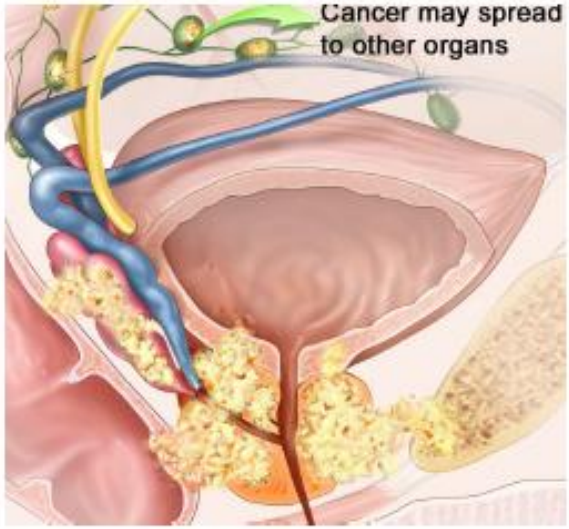
Incidencia mundial : 1 millón al año
250.000 fallecimientos

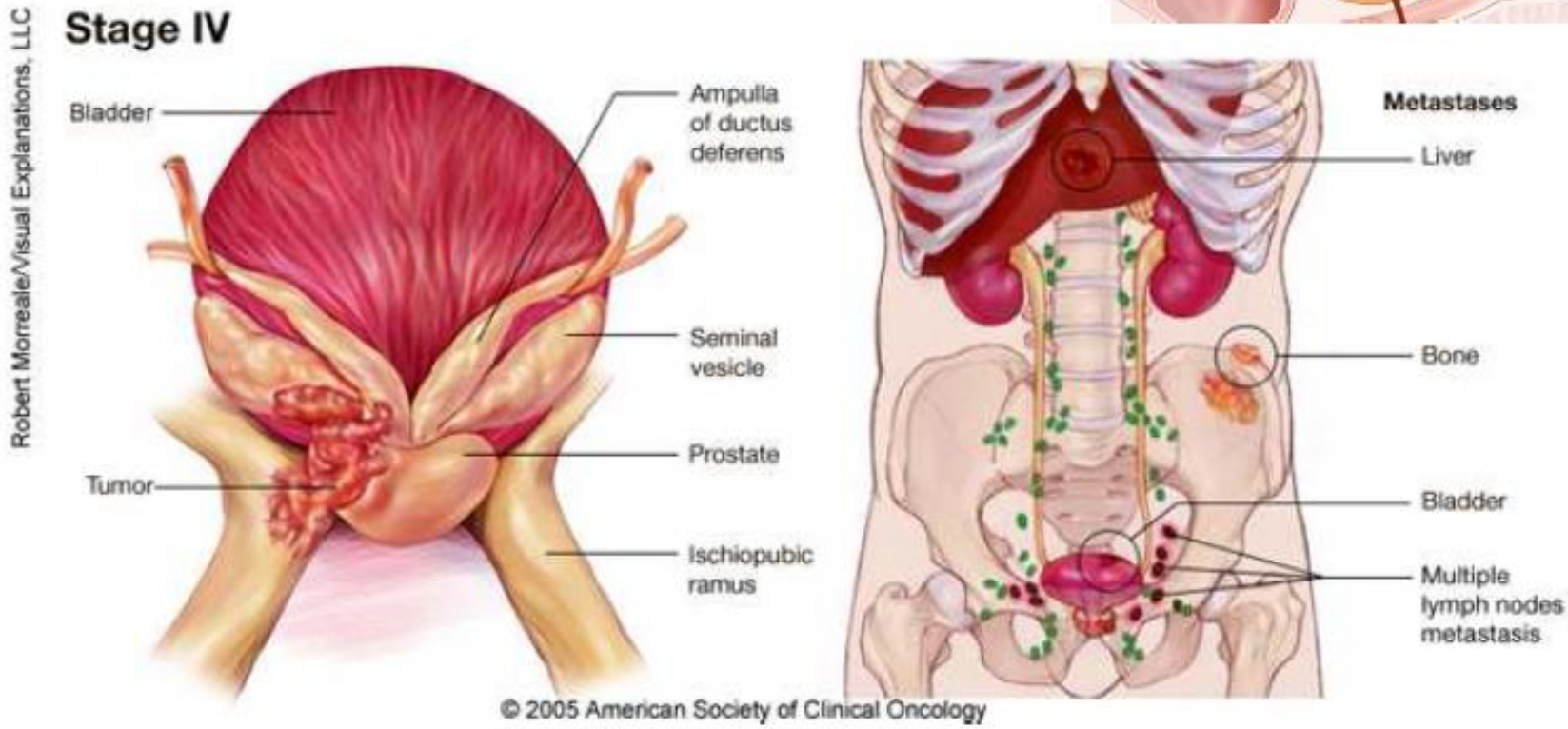
- España: 60 casos / 100.000 h / año
- 1 de cada 6 varones lo va a padecer
- Segunda causa de muerte por cáncer, detrás del cáncer de pulmón .
- Incidencia en aumento por el progresivo envejecimiento de la población: >90% :65a
- Mortalidad en descenso


Number of New Cases
500,000
450,000
400,000
350,000
300,000
250,000
200,000
150,000
2000
2005
2010
2015
2020
2025
2030
2035
2040
2045
2050
Prostate
Breast
Lung &
Bronchus
Colon

Estadío IV o D

- Diseminación a otras áreas del cuerpo o ganglios linfáticos





Ganglios Linfáticos Regionales	
NX	Ganglios linfáticos regionales no fueron evaluados
N0	No existe metástasis ganglionar linfática regional
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)

Metástasis a distancia (M)	
Mx	Metástasis a distancia que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
	M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es)
	M1b: Hueso(s)
	M1c: Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin esta

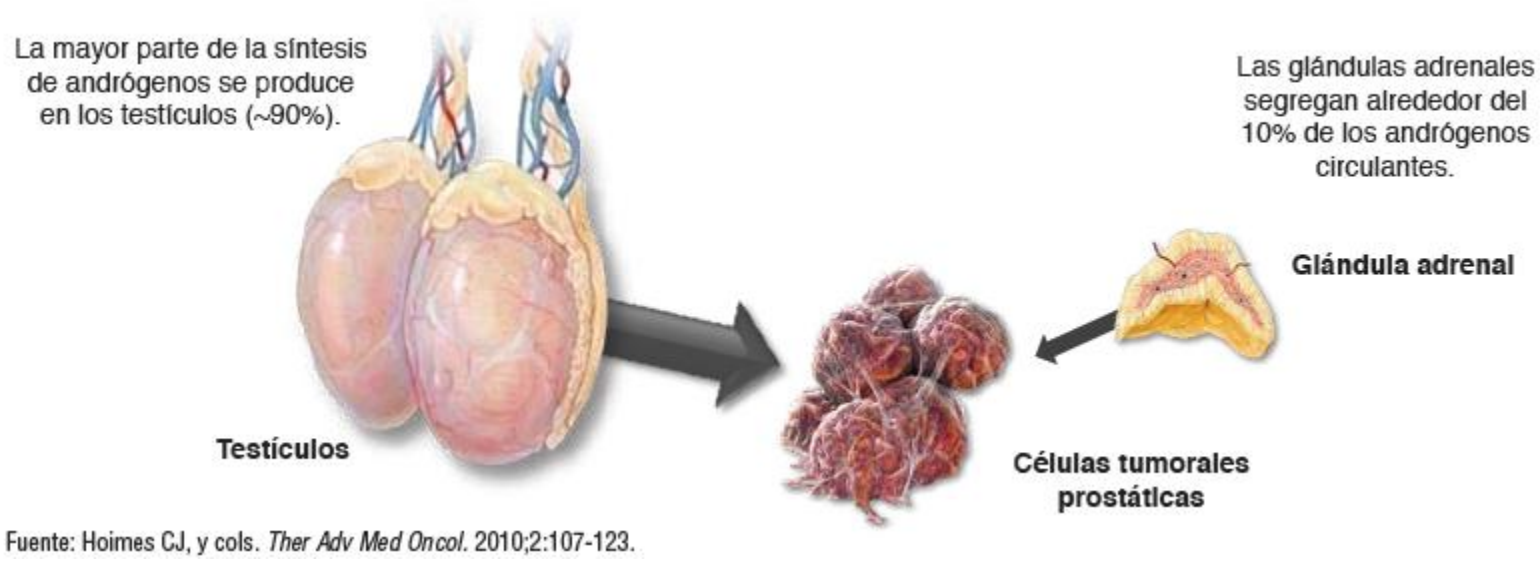
2. Cáncer de Próstata Resistente a la Castración

La célula prostática depende de los andrógenos

Fuente normal de andrógenos

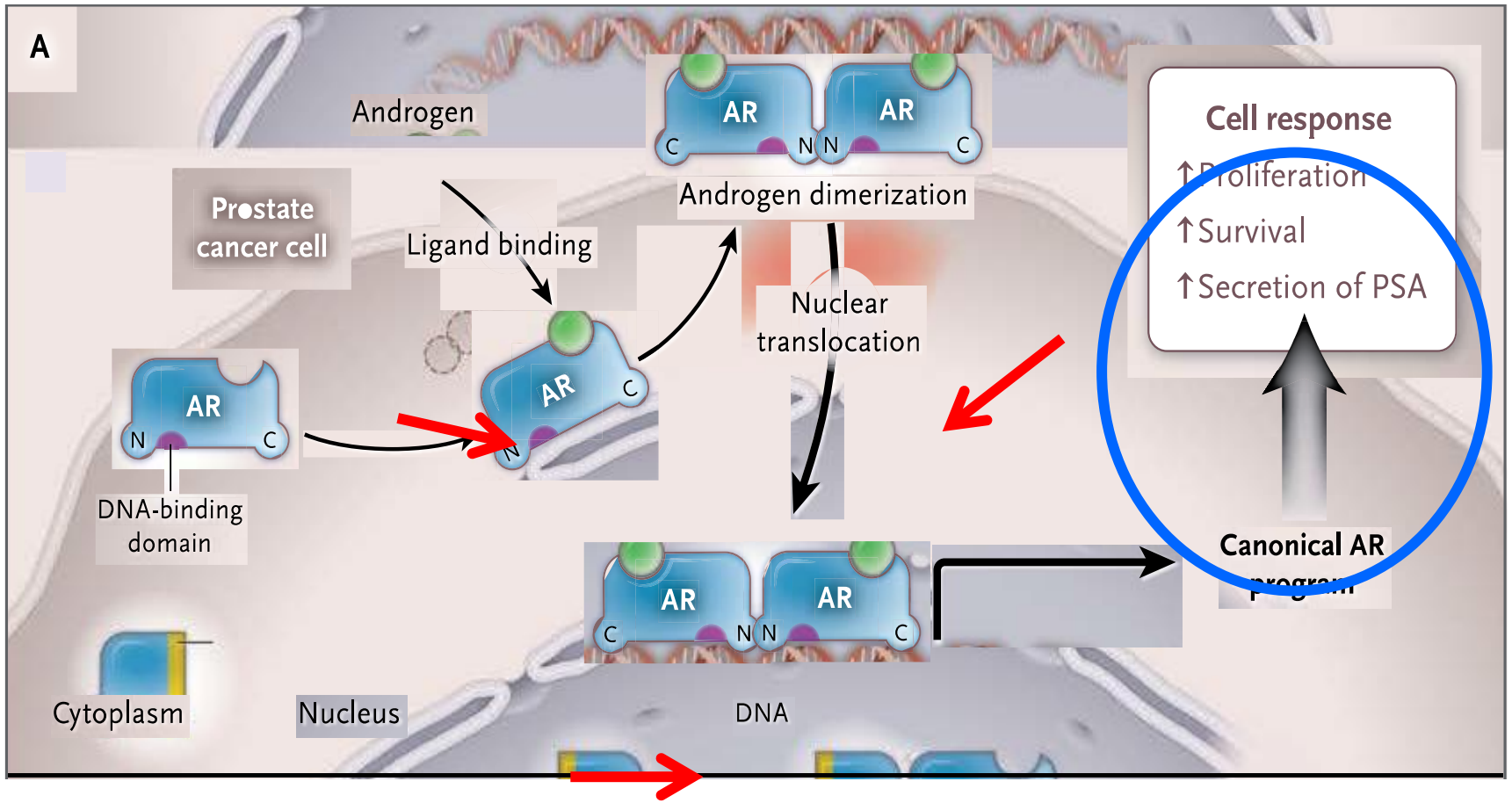
En condiciones normales los testículos son la fuente principal de andrógenos (90%)

Las glándulas adrenales producen aproximadamente un 10% de los andrógenos circulantes.



Fuente: Hoimes CJ, y cols. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2:107-123.

Receptor androgénico (RA)



Nelson PS. N Engl J Med 2014;371(11):1067-9

Análogos LHRH o Bloqueo hormonal completo(BAC)

Agonista de LH-RH

ORQUIECTOMÍA

Goserelin
Leuprolide
Triptorelin

Respuestas del 80% con una duración 24-36 m

+/-

Antiandrógeno periférico no esteroideo

Flutamida, bicalutamida, nilutamida

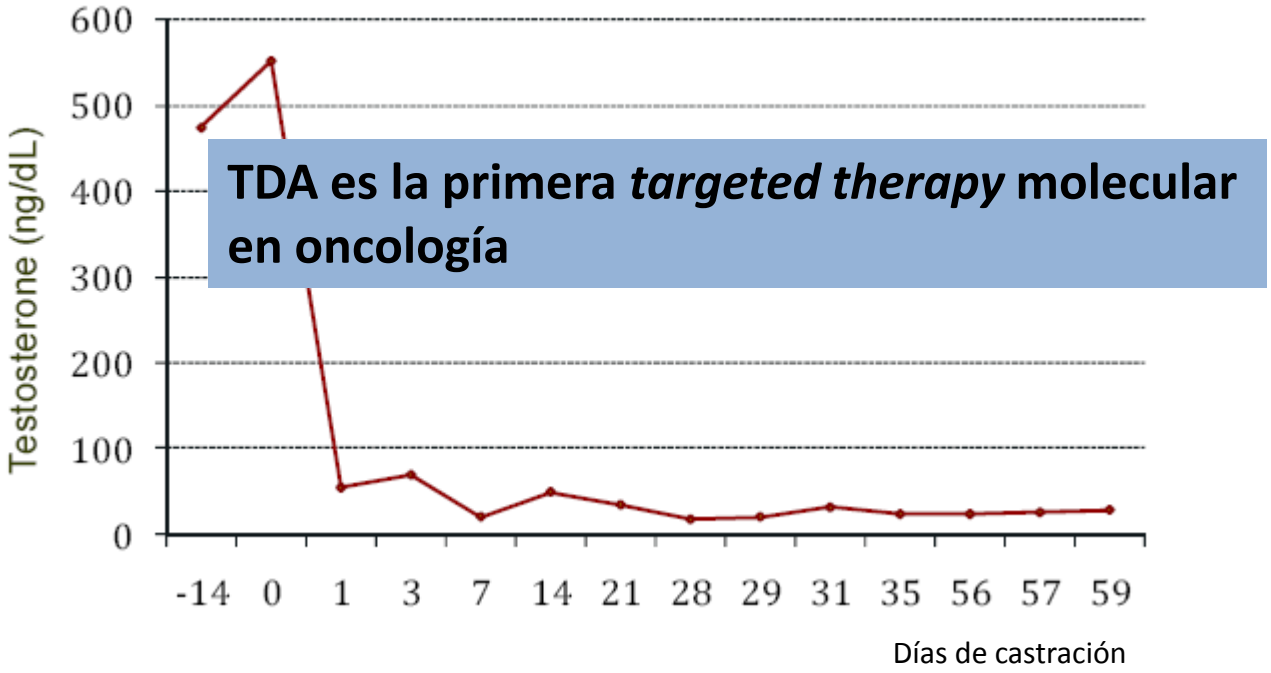
DEPENDENCIA HORMONAL DEL CP

Charles Huggins
1901-1997
1966 Premio Nobel

1941: Al reducir concentración sérica de andrógenos mediante:

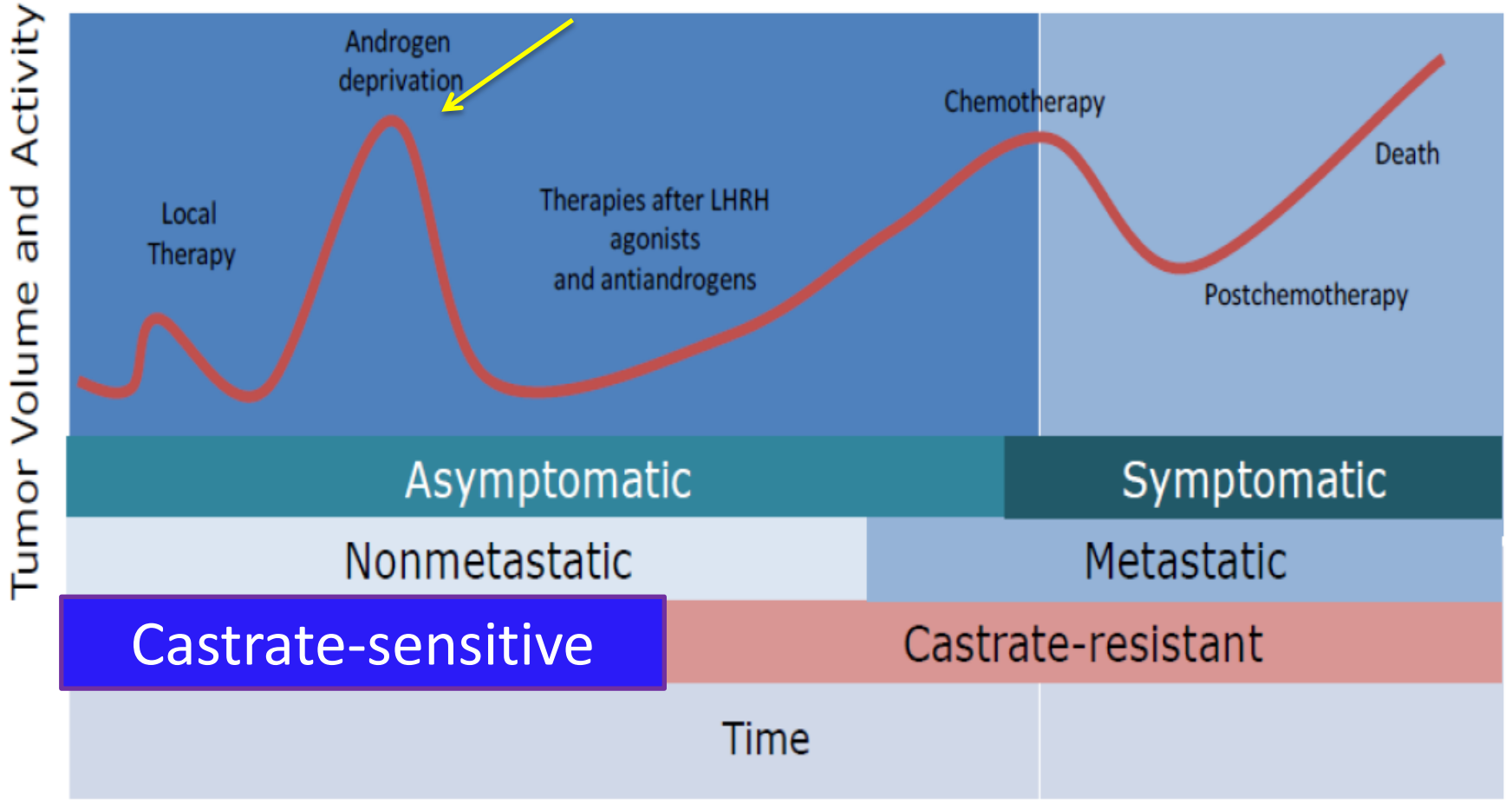
- Castración quirúrgica
- Administración exógena de estrógenos

Se conseguía **remisión tumoral** y paliación de síntomas



TDA es la primera *targeted therapy* molecular en oncología

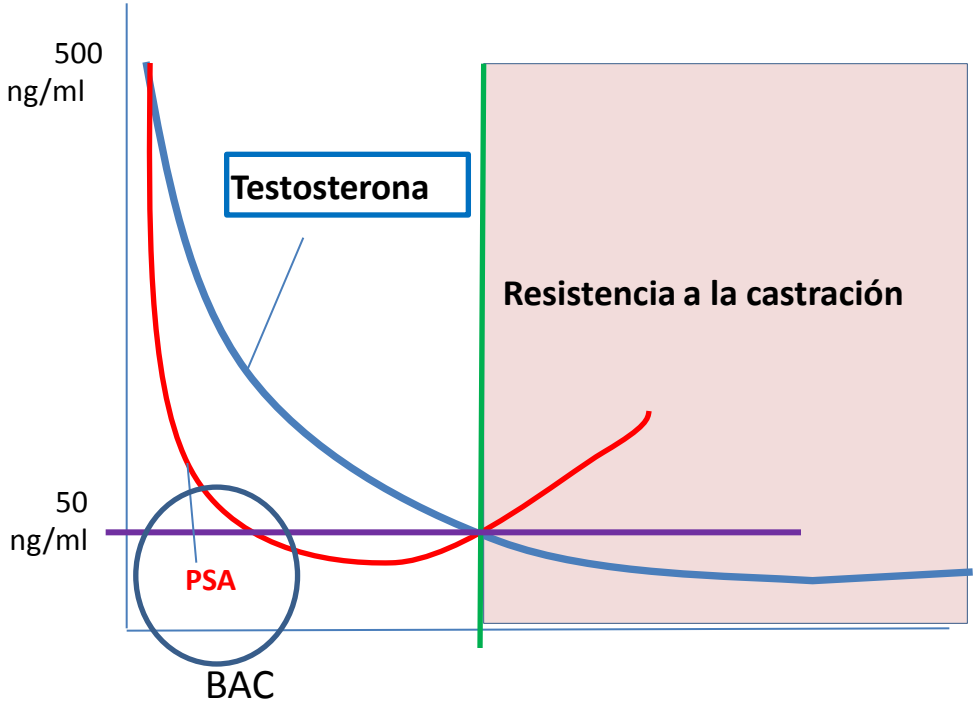
Natural history and treatment progression of prostate cancer



1. Nguyen, PL, et al. *Cancer*. 2007;110:1417-1428. 2. Data on file, Janssen.

¿Qué significa **Resistencia a la Castración**

Progresión (Avance) de la enfermedad a pesar de niveles de castración (testosterona< 50ng/dl) conseguidos con Tº de Deprivación Androgénica (BAC).

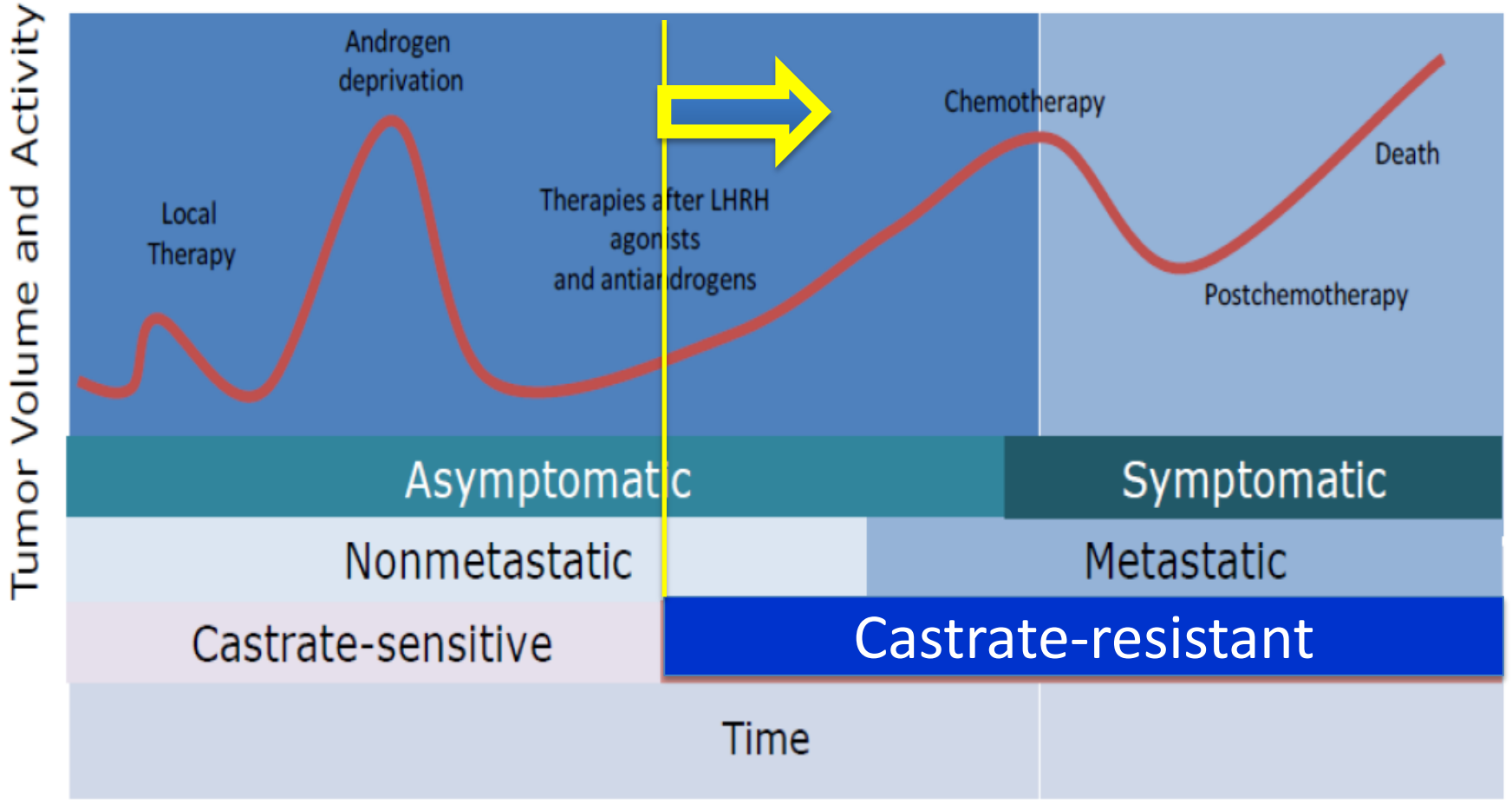


Definición de CPRC

Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2

1. Niveles de testosterona < 50 ng/dl o 1.7 nmol/l
2. Tres elevaciones consecutivas de PSA separadas al menos por una semana, con dos incrementos > 50% del nadir (y siempre > 2.0 ng/ml)
3. Retirada previa del antiandrógeno: al menos cuatro semanas antes la flutamida y seis semanas la bicalutamida
4. Aumento progresivo del PSA, a pesar de las sucesivas maniobras hormonales
5. Progresión ósea: aparición de dos o más lesiones en la GGO
6. Progresión partes blandas: progresión por criterios RECIST

Natural history and treatment progression of prostate cancer



1. Nguyen, PL, et al. *Cancer*. 2007;110:1417-1428. 2. Data on file, Janssen.

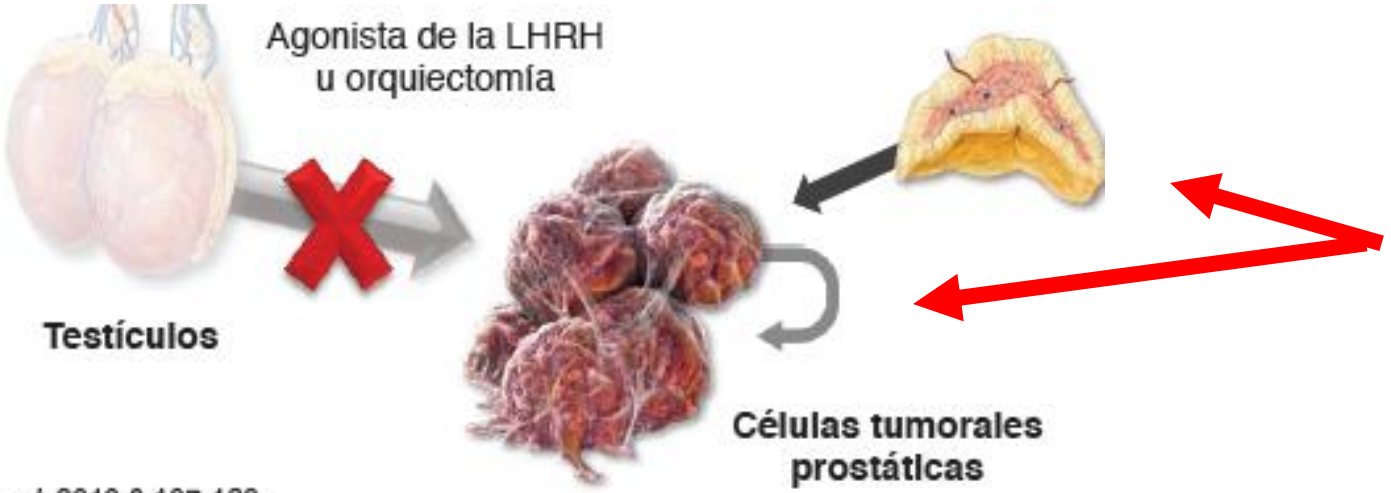
CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPRC)

CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO ~~HORMONO-REFRACTARIO~~

En presencia de tratamiento de privación androgénica (BAC), persiste la producción de andrógenos

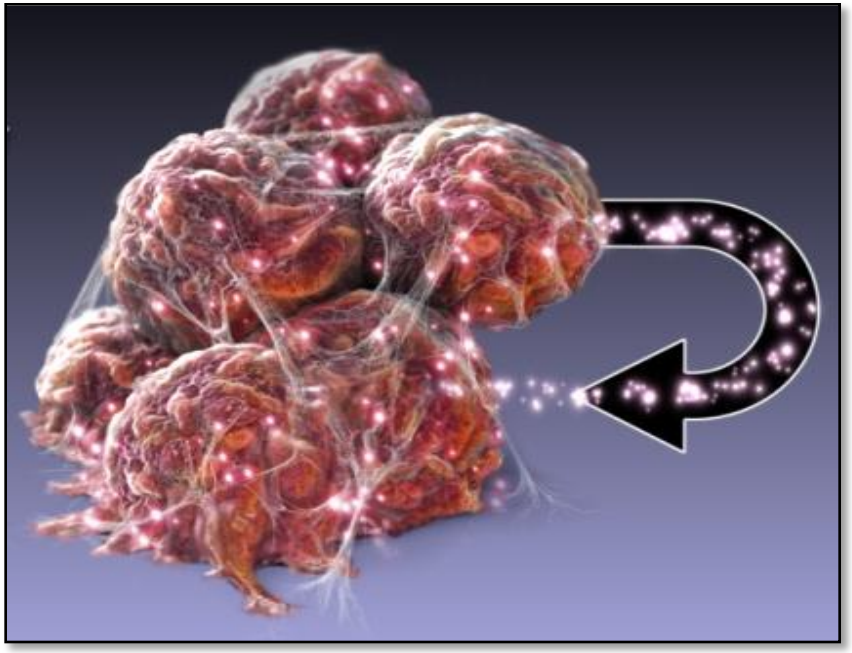
Tras la TDA los andrógenos de las glándulas adrenales pasan a ser la fuente principal de andrógenos.

Posteriormente y en fases más avanzadas de la enfermedad son las propias células tumorales las productoras de andrógenos que nutren su crecimiento.



Oncol. 2010;2:107-123.

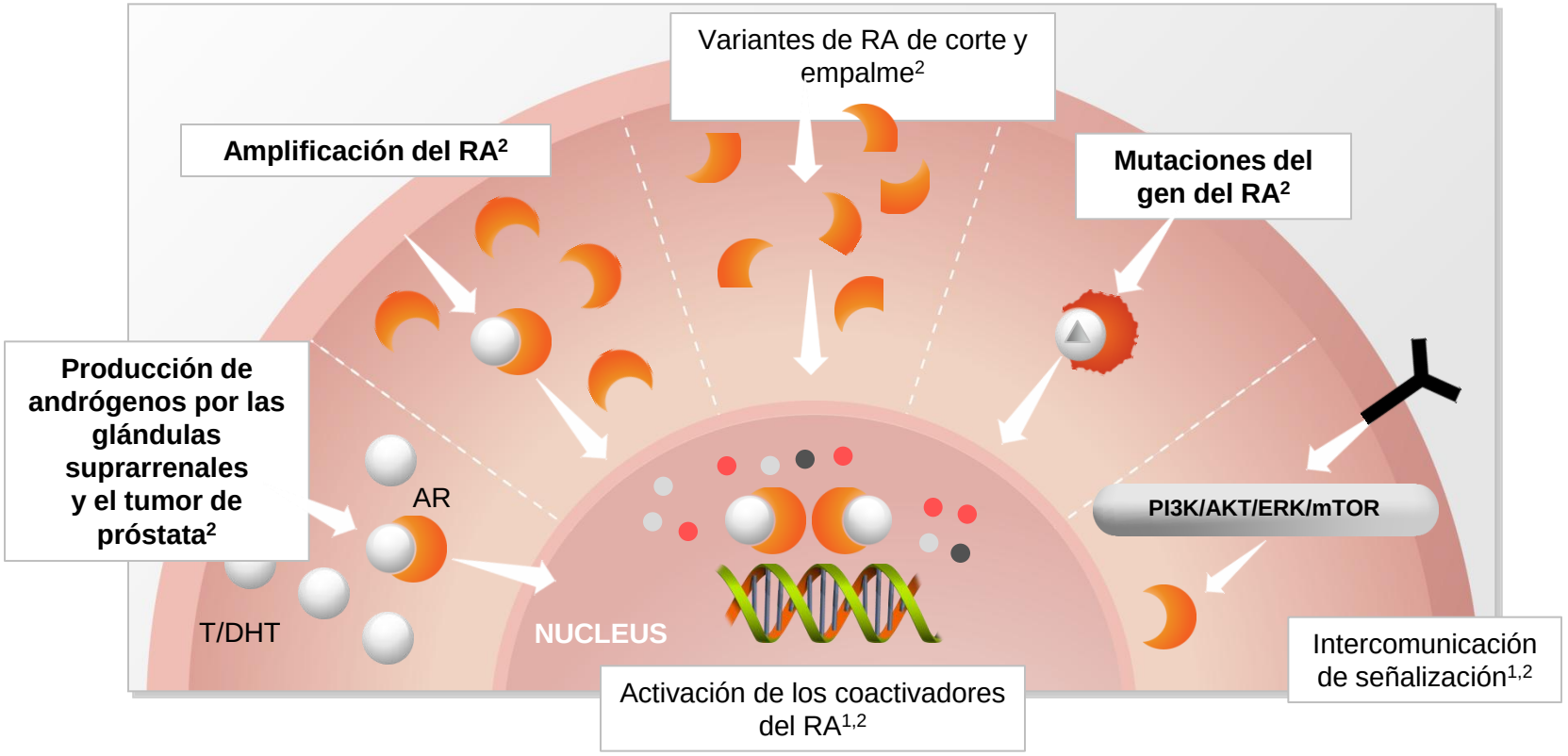
Síntesis de andrógenos intracrina (intratumoral)



- Las células tumorales **emplean precursores de andrógenos** de su entorno para convertirlo en testosterona y DHT
- También pueden producir de novo andrógenos para motivar su crecimiento y proliferación

1. Hofland J et al. *Cancer Res*. 2010;70(3):1256-1264.
2. Leon CG et al. *Prostate*. 2010;70:390-400.
3. Montgomery BR et al. *Cancer Res*. 2008;68(11):4447-4454.
4. Stanbrough M et al. *Cancer Res*. 2006;66(5):2815-2825.

Múltiples procesos moleculares contribuyen a la señalización sostenida del RA :

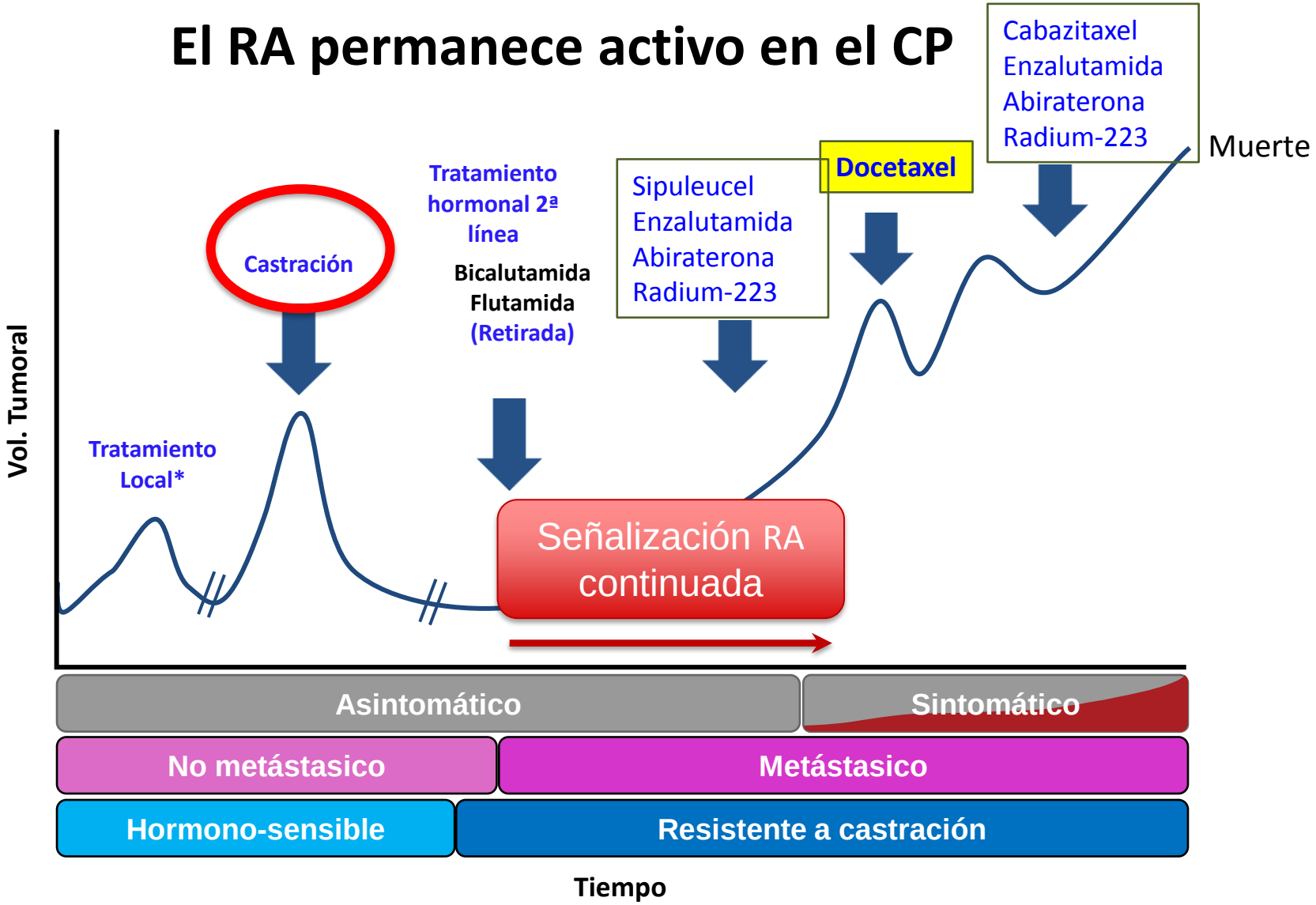


La señalización del RA es un mecanismo clave en la progresión del CPRC y es una diana lógica del tratamiento.

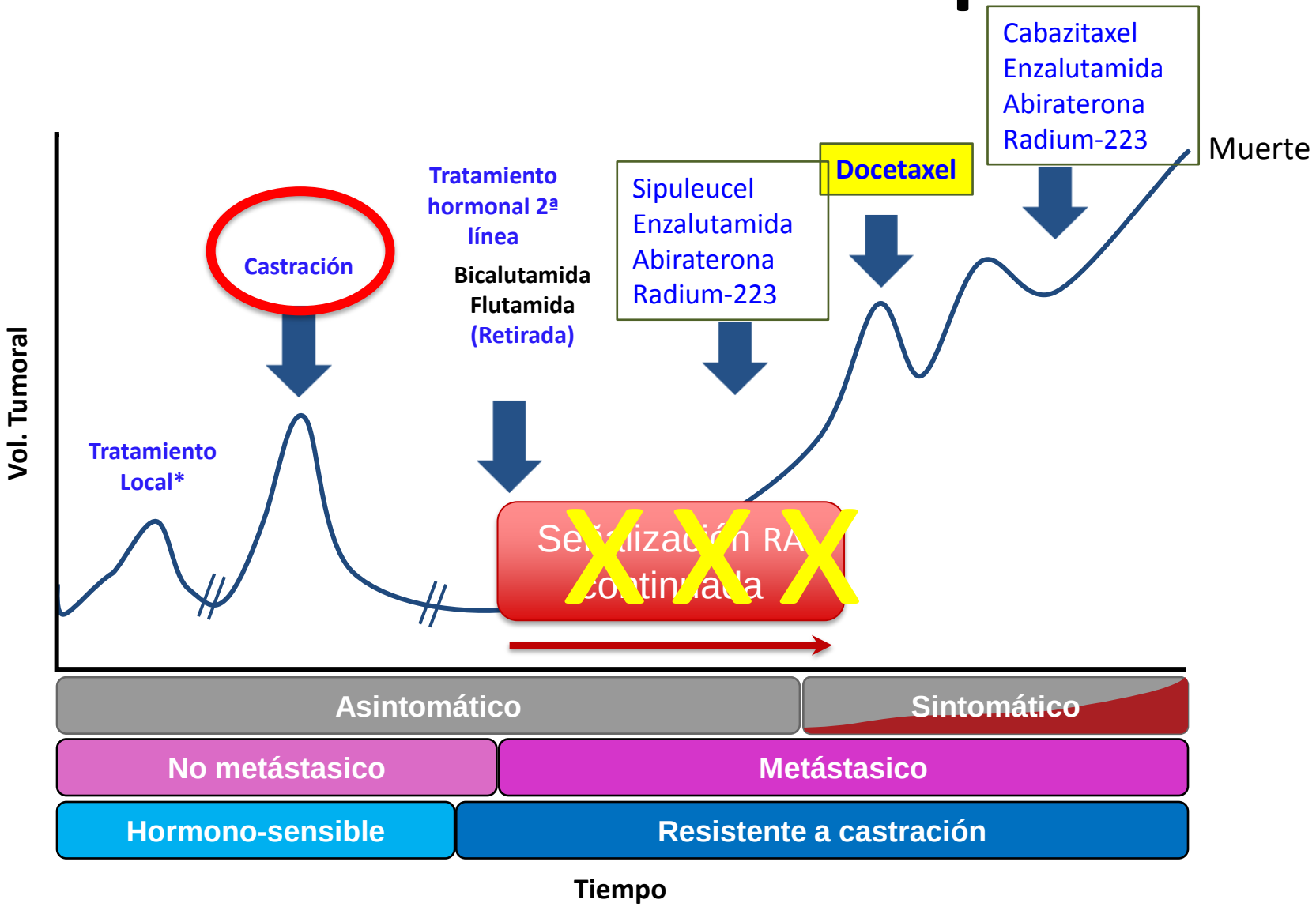
AR=and
mTOR=

1. Heinlein CA, Chang C. Endocr Rev 2004;25:276–308; 2. Hu R et al. Expert Rev Endocrinol Metab 2010;5:753–64.

El RA permanece activo en el CP



El RA es una diana terapéutica



3. Los objetivos del Tratamiento en el CPRC:

(1) Disminuir la síntesis de andrógenos
(2) Atacar directamente el receptor andrógenico
(3) *Matar* la célula tumoral próstática

Tratamientos en el CPRC antes de 2004

Tratamientos en el CPRC en 2015

6 Nuevos agentes en el **CPRC**

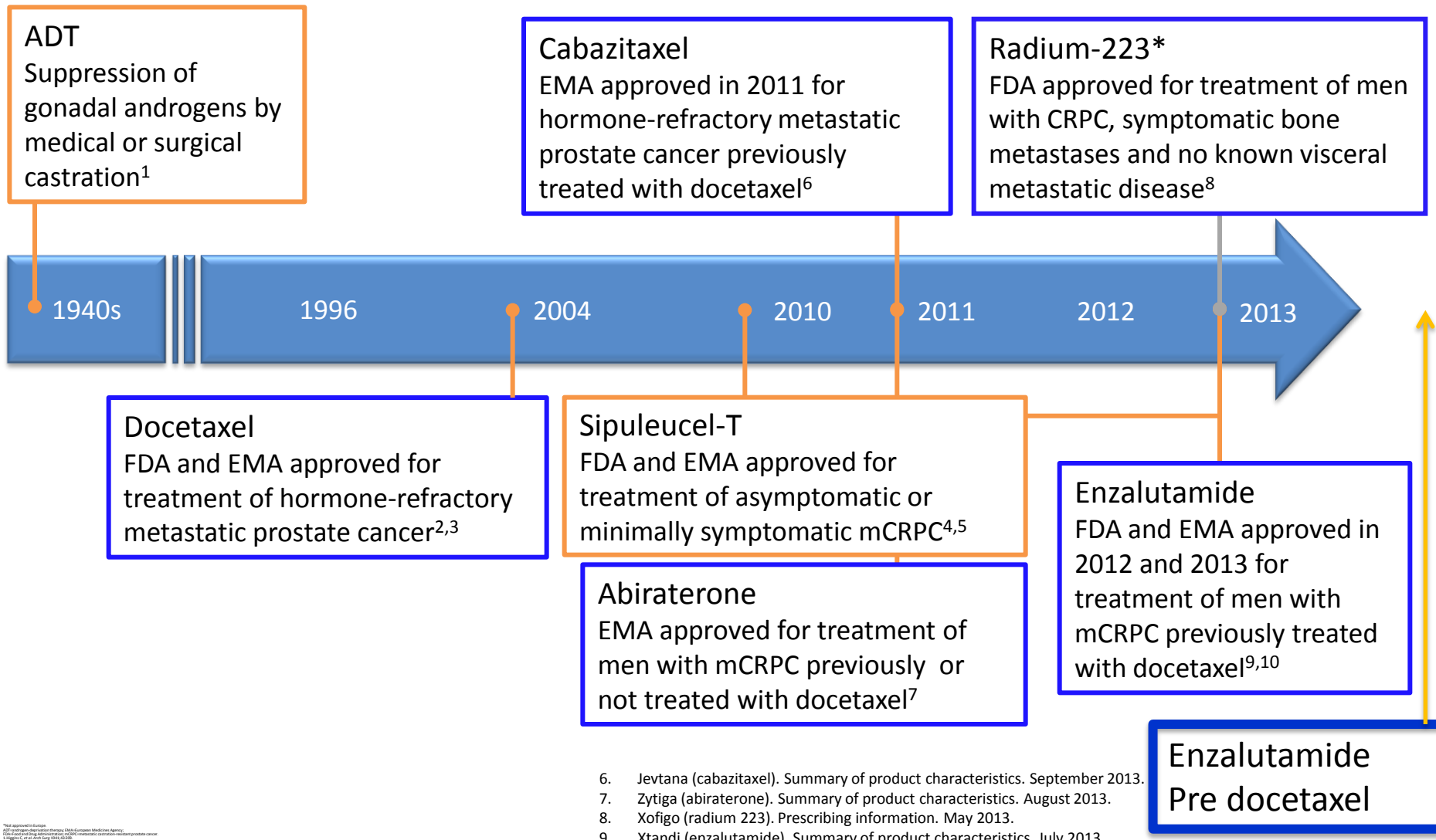
• **Sipuleucel-T (Provenge®)**	↑ Supervivencia (2010)
• **Cabazitaxel (Jevtana®)**	↑ Supervivencia (2010)
• Denosumab (Xgeva®)	↓ SRE ↓ metástasis (2010)
• **Abiraterona (Zytiga®)**	↑ Supervivencia (2011, 2013)
• **Enzalutamida (Xtandi®)**	↑ Supervivencia (2012, 2014)
• **Radium-223 (Xofigo®)**	↑ Supervivencia (2012)

Tratamientos disponibles en el CPRC.

Agent	Status	Control arm	OS (months)	Hazard ratio	p value
Sipuleucel-T	QT naïve	Placebo	25.8	0.78	0.03
ABIRATERONE-P	QT naïve	Prednisone	35.3	0.79	0.0151
ENZALUTAMIDE	QT naïve	Placebo	32.4	0.70	<0.0001
Docetaxel-P	QT naïve	Mitoxantrone	18.9	0.76	0.009
ABIRATERONE-P	Post-docetaxel	Prednisone	15.8	0.74	<0.0001
ENZALUTAMIDE	Post-docetaxel	Placebo	18.4	0.63	<0.0001
Cabazitaxel-P	Post-docetaxel	Mitoxantrone	15.1	0.70	<0.0001
Radium 223	Pre&Post-docetaxel	Placebo	14.9	0.70	<0.001
Denosumab*	Bone mets	Zoledronic	20.7*	0.82	0.008

Kantoff PW, et al. N Engl J Med 2010;363:411-22. Rathkopf DE, et al. Eur Urol 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.056. Tannock IF, et al. N Engl J Med 2004; 351(15):1502-12.
De Bono JS, et al. Lancet 2010;376:1147-54. Fizazi K, et al. Lancet Oncol 2012;13(10):983-92. Scher HI, et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187-97.
Parker C, et al. N Engl J Med 2013;369:213-23. Fizazi K, et al. Lancet 2011;377(9768):813-22. Beer TM, et al. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33.

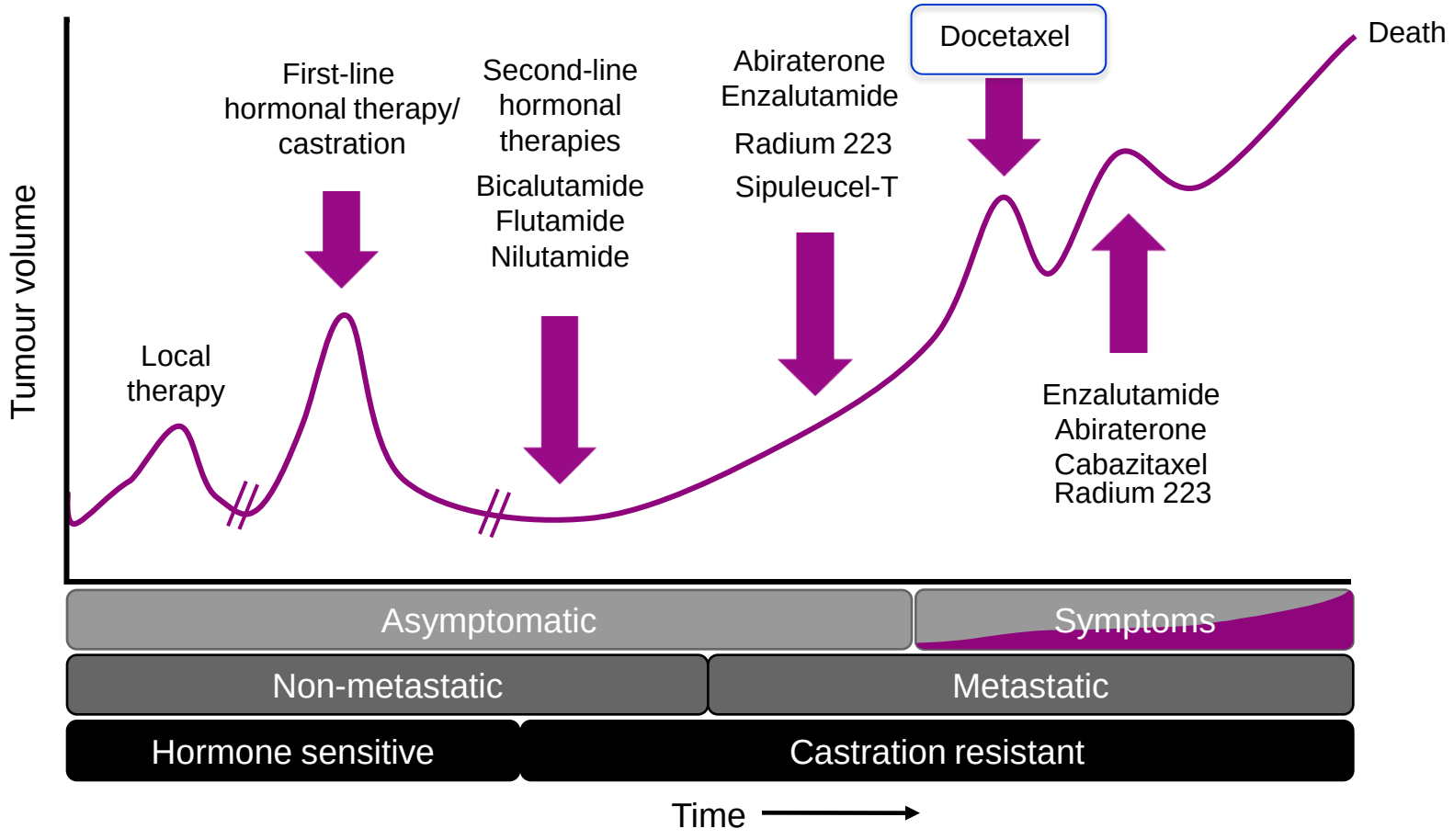
Changing treatment paradigm for mCRPC



*Not approved in Europe.
ADT=androgen deprivation therapy; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food and Drug Administration; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer.

1. Higgins C, et al. Arch Surg 1941;43:209.
2. Taxotere (docetaxel). Prescribing information. April 2010.
3. Taxotere (docetaxel). Summary of product characteristics. August 2010.
4. Provenge (sipuleucel-T). Prescribing information. April 2010.
5. EMA Press release 28 June 2013. http://www.ema.europa.eu. Last accessed September 2013.
6. Jevtana (cabazitaxel). Summary of product characteristics. September 2013.
7. Zytiga (abiraterone). Summary of product characteristics. August 2013.
8. Xofigo (radium 223). Prescribing information. May 2013.
9. Xtandi (enzalutamide). Summary of product characteristics. July 2013.
10. Xtandi (enzalutamide). Prescribing information. August 2012.

HISTORIA NATURAL DEL CANCER de PRÓSTATA



EL PRIMER AVANCE

A. Quimioterapia

(1) DOCETAXEL

(2) CABAZITAXEL

Chemotherapy With Mitoxantrone Plus Prednisone or Prednisone Alone for Symptomatic Hormone-Resistant Prostate Cancer: A Canadian Randomized Trial With Palliative End Points

J Clin Oncol 14:1756-1764. © *1996*

By Ian F. Tannock, David Osoba, Martin R. Stockler, D. Scott Ernst, Alan J. Neville, Malcolm J. Moore, George R. Armitage, Jonathan J. Wilson, Peter M. Venner, Christopher M.L. Coppin, and Kevin C. Murphy

1996

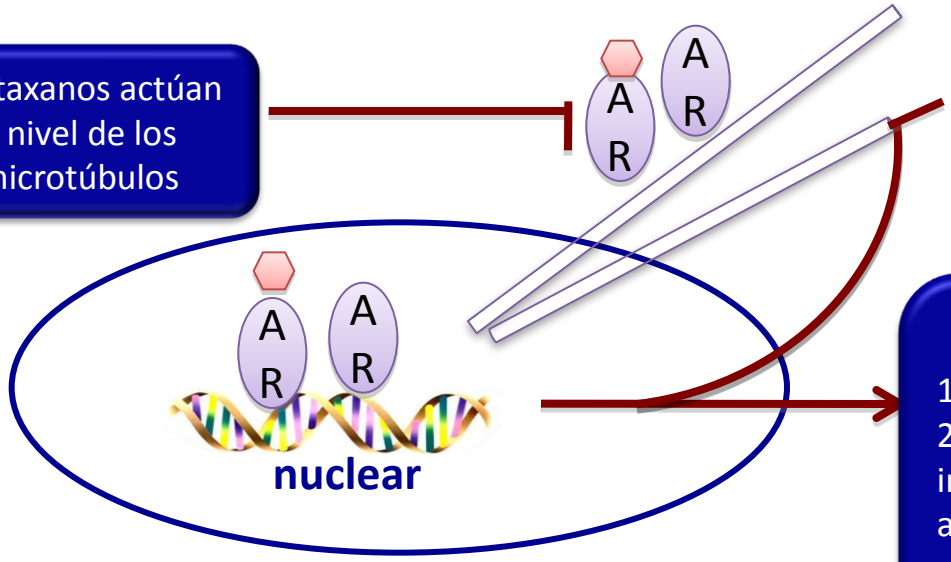
- **Improvement in pain control**
- **No difference in survival**

The FDA approved mitoxantrone-prednisone as palliative treatment for patients with symptomatic HRPC

Opciones terapéuticas en el CRPC desde 1996 hasta 2004

Mecanismo de acción de taxanos

Los taxanos actúan a nivel de los microtúbulos



1.- Inducen la muerte celular
2.- Bloquean la translocación al núcleo, impidiendo la actividad del receptor androgénico

Zhu et al. Cancer Res 2010;70:7992

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

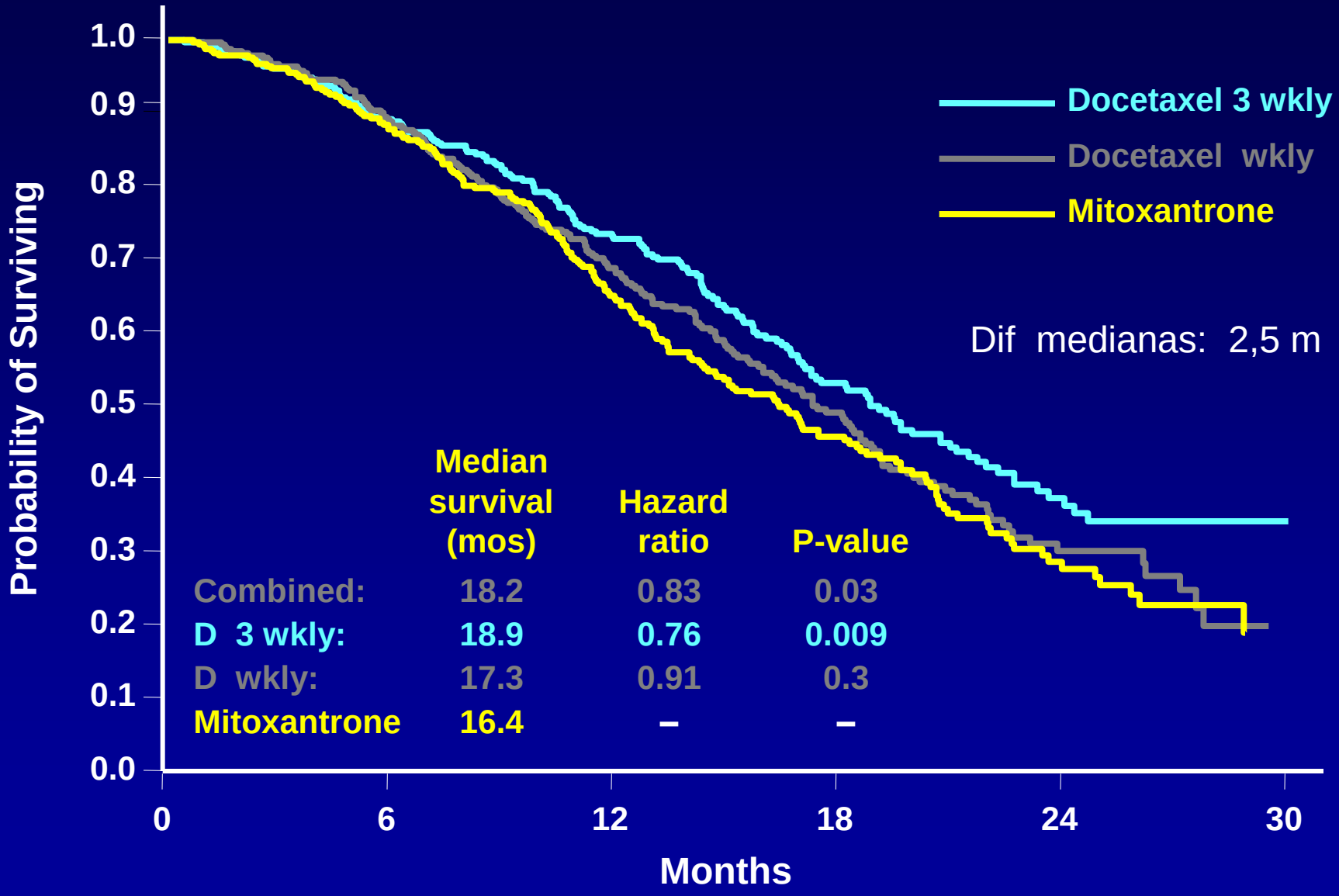
ORIGINAL ARTICLE

Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer

Ian F. Tannock, M.D., Ph.D., Ronald de Wit, M.D., William R. Berry, M.D., Jozsef Horti, M.D., Anna Pluzanska, M.D., Kim N. Chi, M.D., Stephane Oudard, M.D., Christine Théodore, M.D., Nicholas D. James, M.D., Ph.D., Ingela Turesson, M.D., Ph.D., Mark A. Rosenthal, M.D., Ph.D., and Mario A. Eisenberger, M.D., for the TAX 327 Investigators

N Engl J Med 2004; 351: 1502-1512

Overall Survival



ESTUDIO TROPIC (FASE III)

THE LANCET
Volume 376, Issue 9747, 2 October 2010-8 October 2010, Page 1117

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial

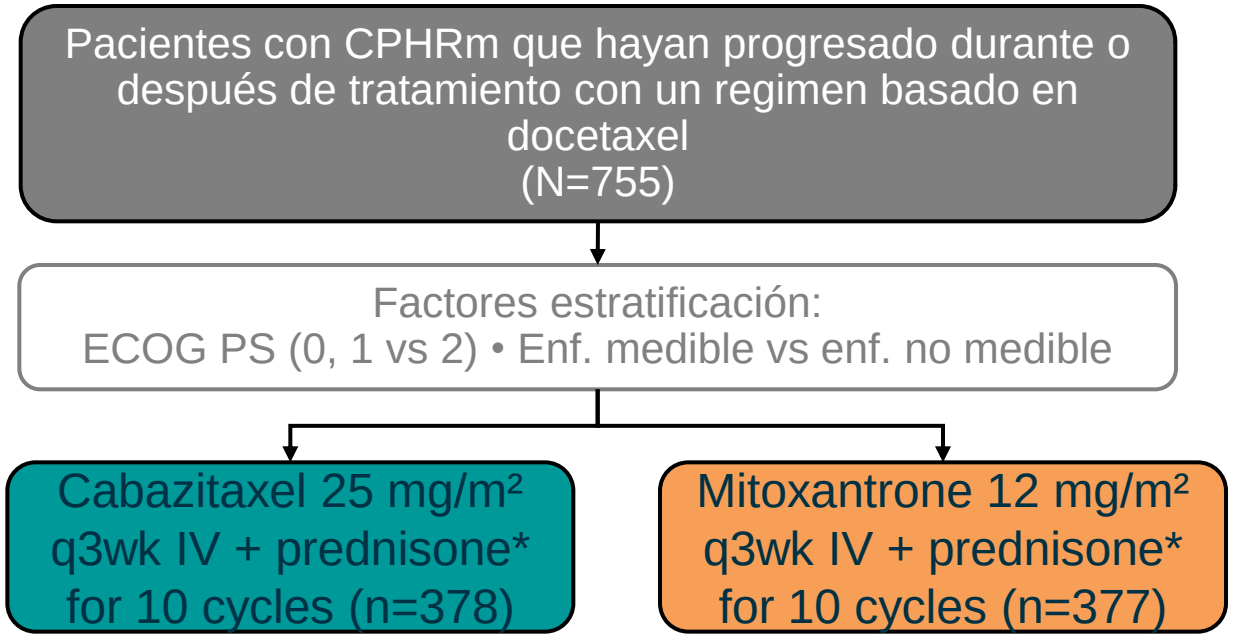
Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hansen, Jean-Pascal Machiels, Ivo Kocak, Gwenaëlle Gravis, Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sartor, for the TROPIC Investigators

Summary

Background Cabazitaxel is a novel tubulin-binding taxane drug with antitumour activity in docetaxel-resistant cancers. We aimed to compare the efficacy and safety of cabazitaxel plus prednisone with those of mitoxantrone plus prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer with progressive disease after docetaxel-based treatment.

TROPIC: Diseño del estudio[1]

146 centros en 26 paises



*Dosis oral de prednisona/prednisolona: 10 mg daily

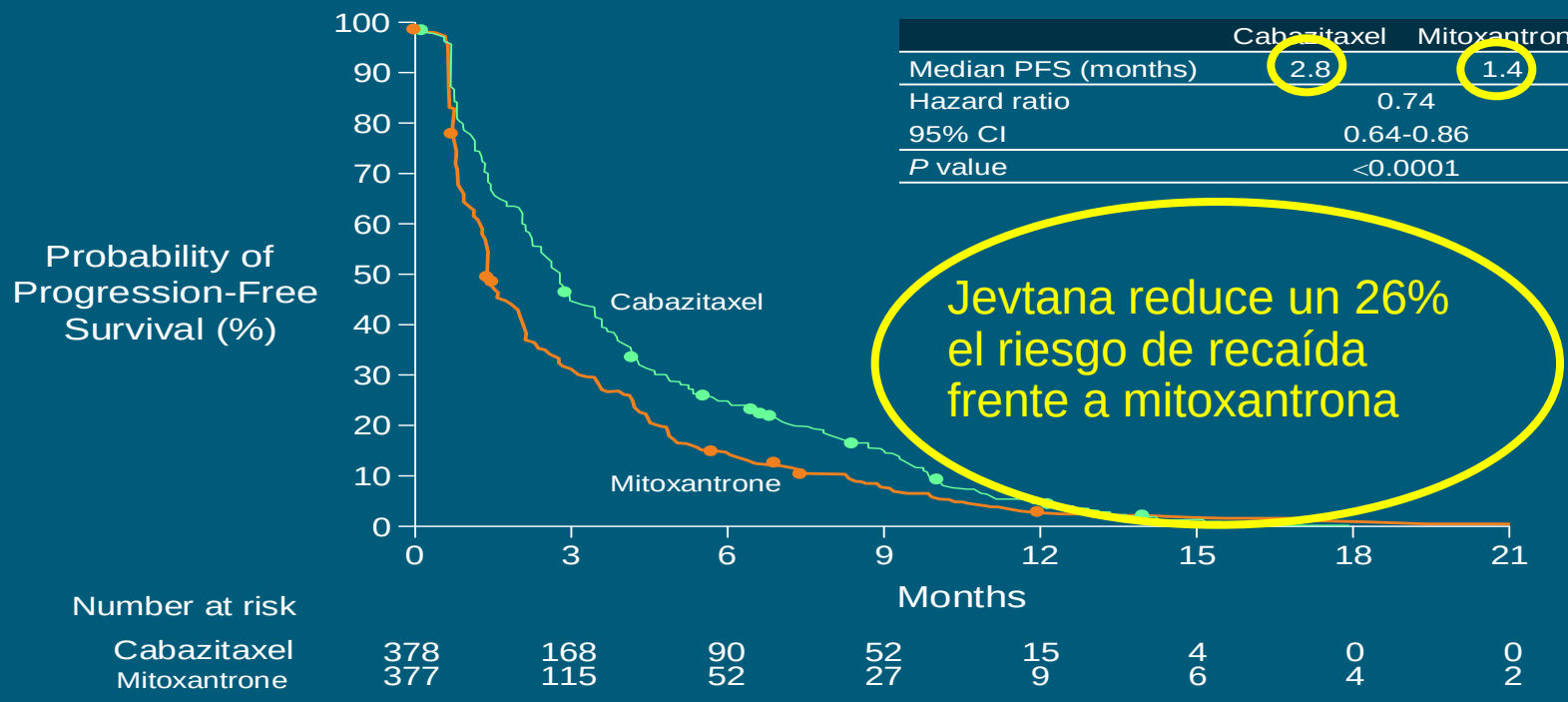
- Premedicación de la rama de cabazitaxel: antihistamínico, corticoesteroide y antagonista H_2 administrados en infusión IV ≥30 minutos antes de la dosis de cabazitaxel.
- La profilaxis antiemética fue administrada si era necesario.

1.De Bono JS et al. *Lancet.* 2010;376:1147-1154; De Bono JS et al. *J Clin Oncol.* 2010:28 (suppl 15s): abstract 4508.

Supervivencia Libre de Progresión

CAB-10-03-23RML2

TROPIC: Progression-Free Survival



	Cabazitaxel	Mitoxantrone
Median PFS (months)	2.8	1.4
Hazard ratio	0.74	
95% CI	0.64-0.86	
P value	<0.0001	

Jevtana reduce un 26% el riesgo de recaída frente a mitoxantrona

Number at risk

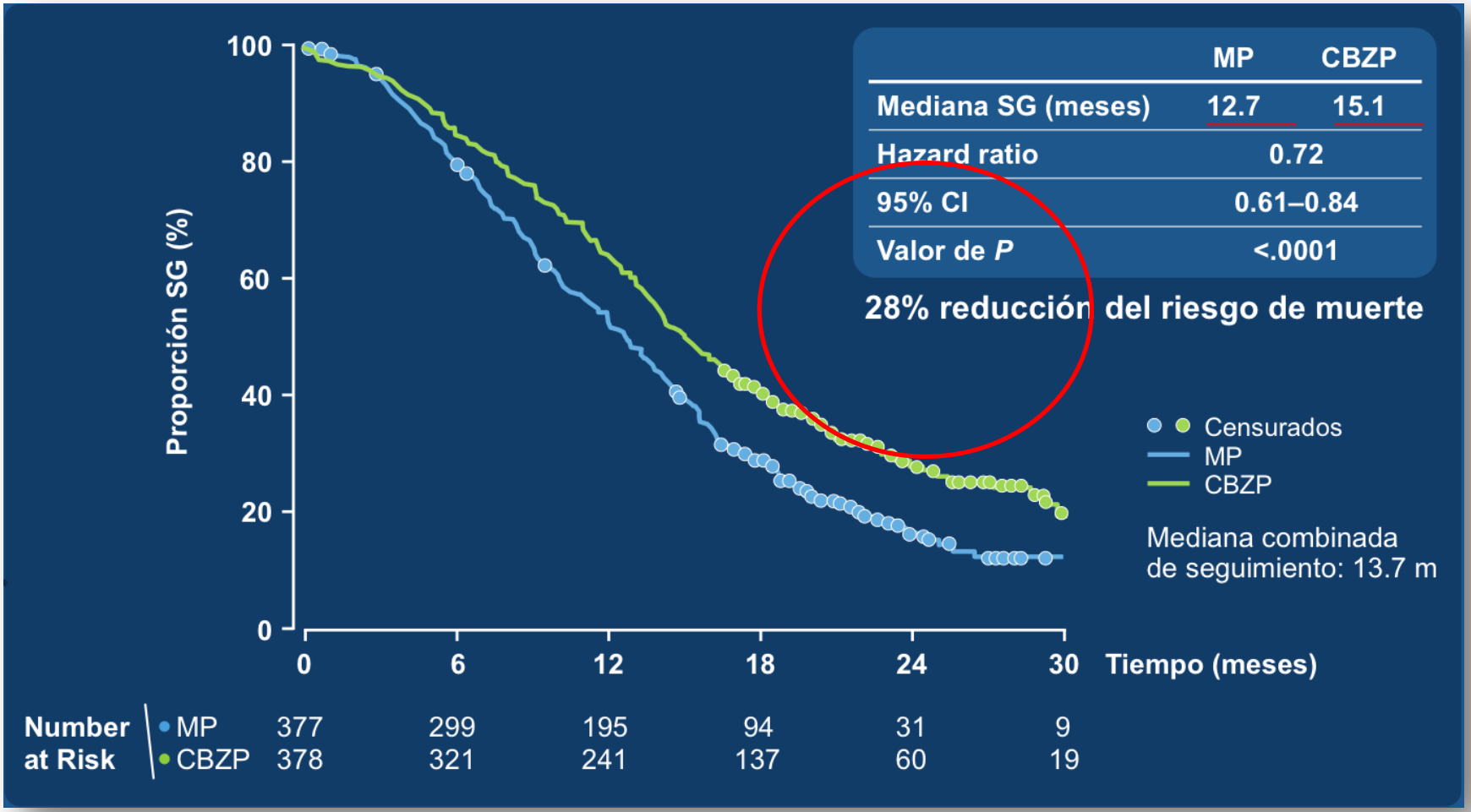
Cabazitaxel	378	168	90	52	15	4	0	0
Mitoxantrone	377	115	52	27	9	6	4	2

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

13

1.De Bono JS et al. *Lancet.* 2010;376:1147-1154; De Bono JS et al. *J Clin Oncol.* 2010:28 (suppl 15s): abstract 4508.

SUPERVIVENCIA GLOBAL



Corte realizado en marzo de 2010 con 585 eventos y 15 ptes perdidos

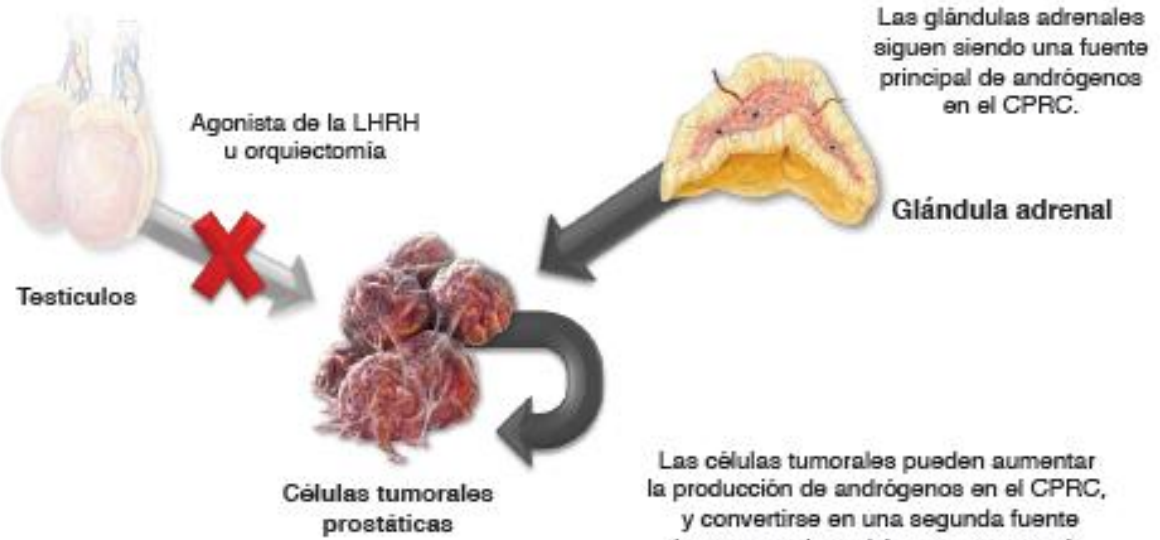
B. Tratamientos hormonales

(1) Disminuir la síntesis de andrógenos: ABIRATERONA

(2) Atacar directamente el receptor andrógenico: ENZALUTAMIDA

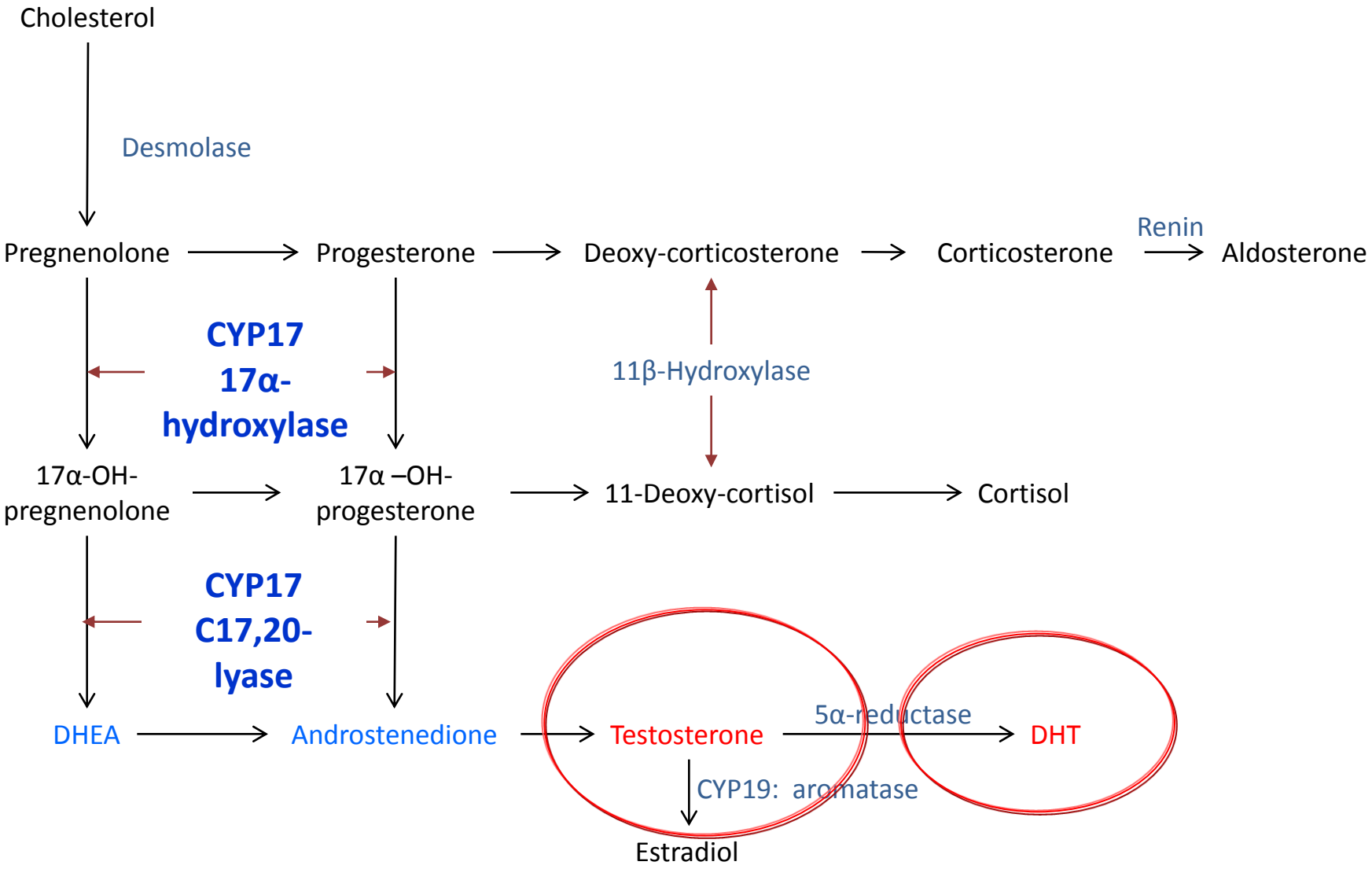
CYP17 enzima clave para la androgénesis

- <u>CYP17 como diana de tratamiento</u>
- Clave para la síntesis de andrógenos a 3 niveles:
  - **Testicular**
  - **Glándula suprarrenal**
  - **Intratumoral**

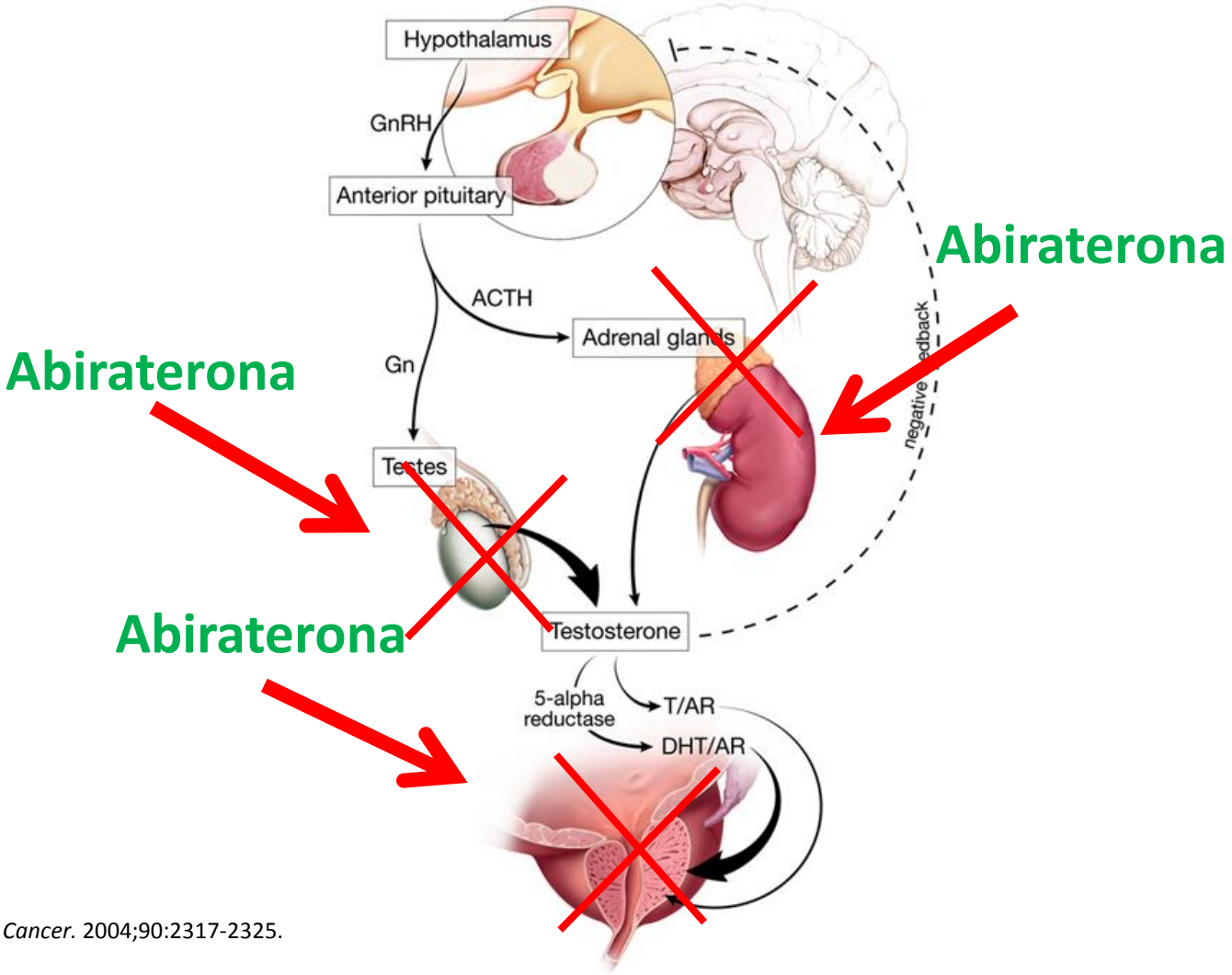


Fuentes:
Montgomery RB, y cols. *Cancer Res*. 2008;68:4447-4454.
Locke JA, y cols. *Cancer Res*. 2008;68:6407-6415.

Síntesis de andrógenos: papel de CYP-17

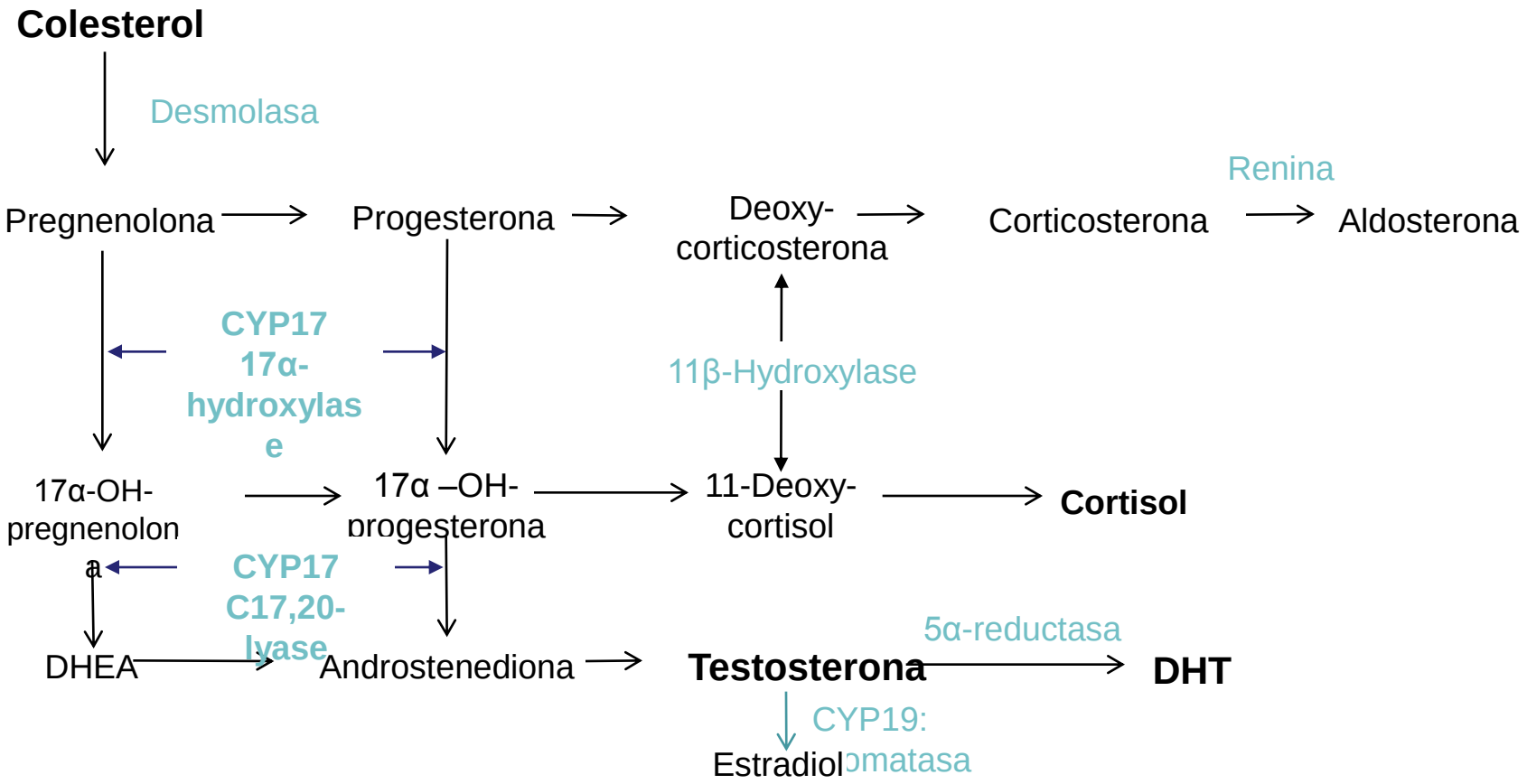


Acetato de abiraterona:
Pan-inhibidor de la biosíntesis de andrógenos

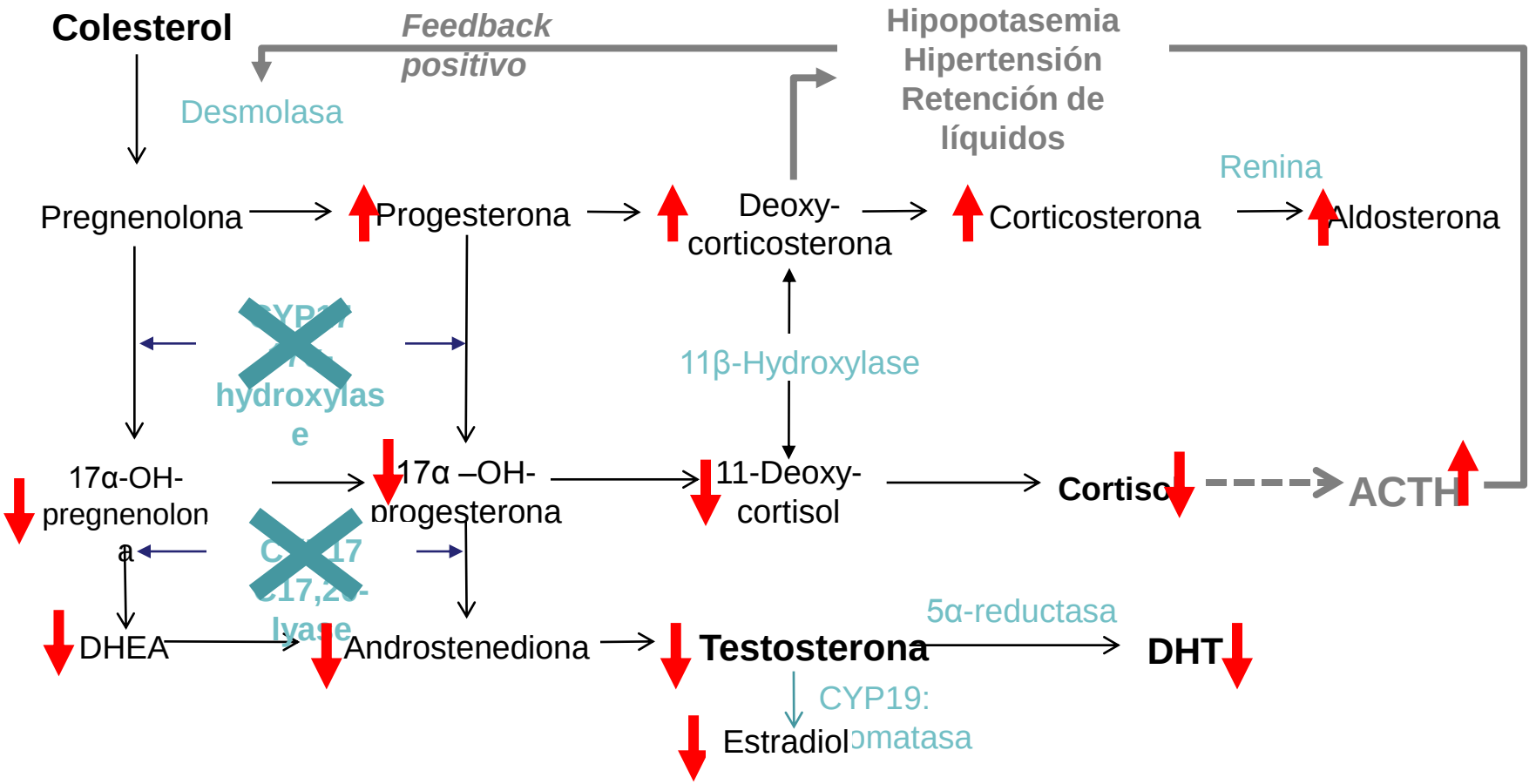


O'Donnell A, et al. *Br J Cancer.* 2004;90:2317-2325.

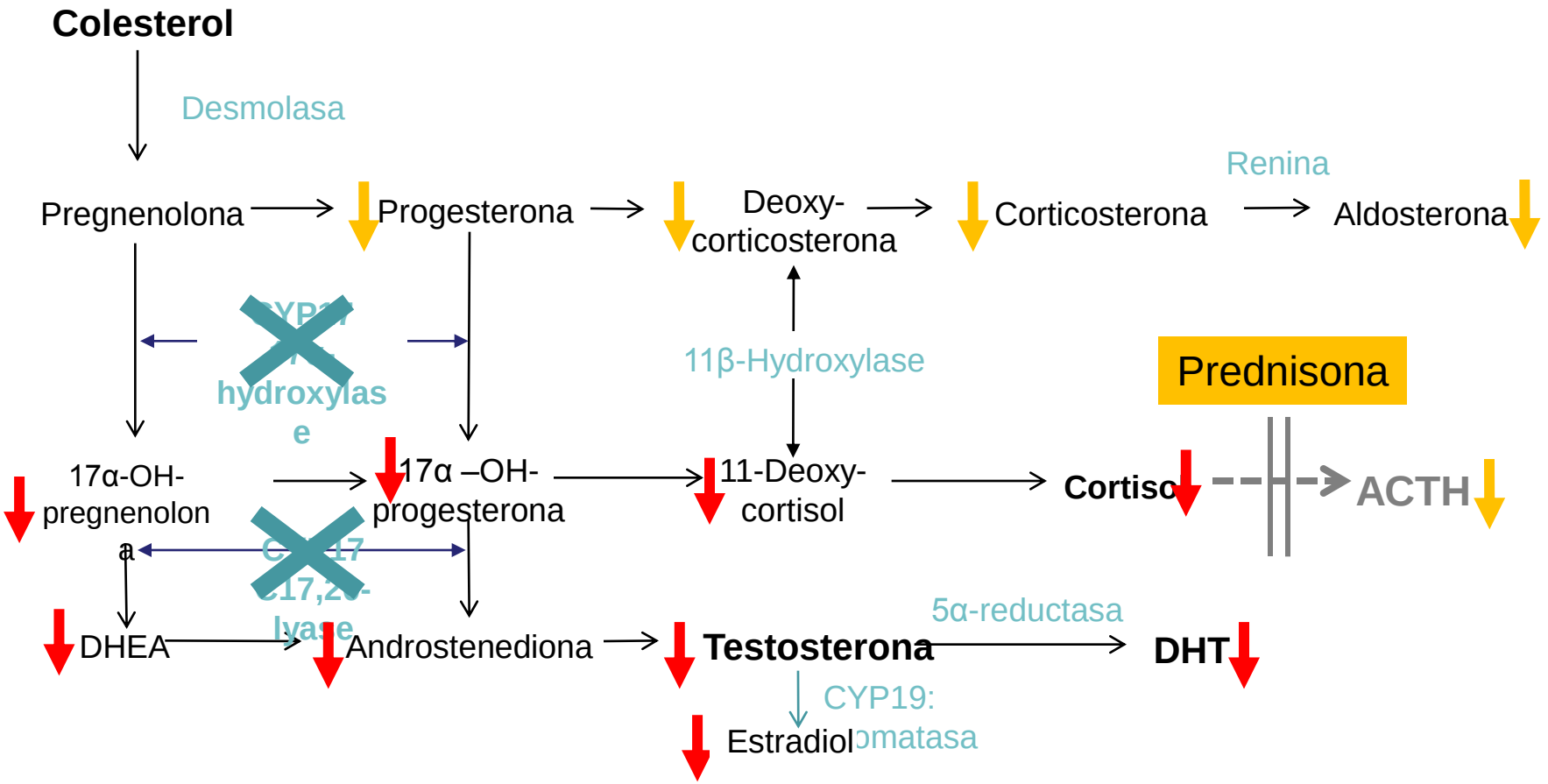
Abiraterona inhibe CYP17

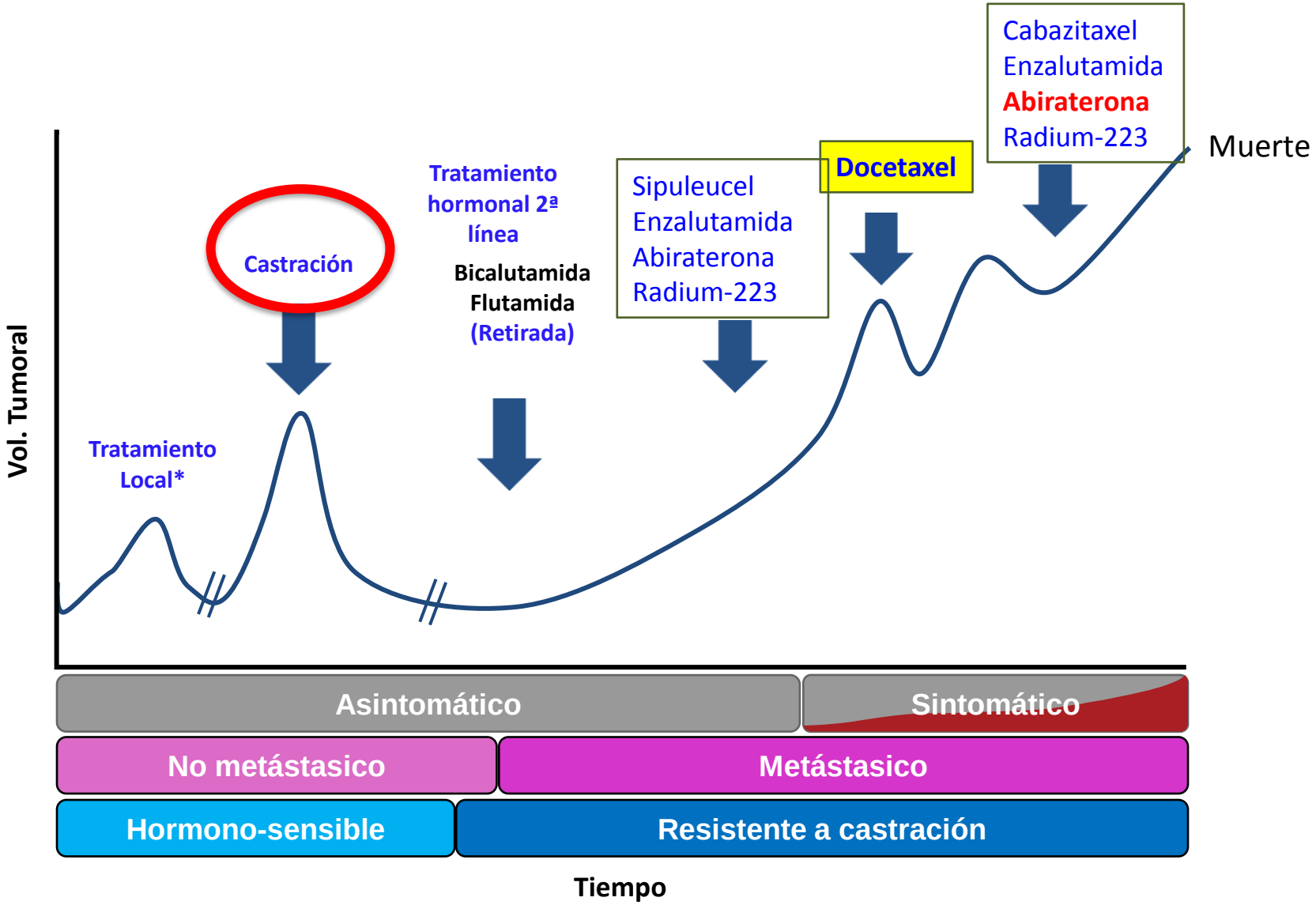


Abiraterona inhibe CYP17



Abiraterona – Prednisona





Evolución cáncer de próstata resistente a la castración

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

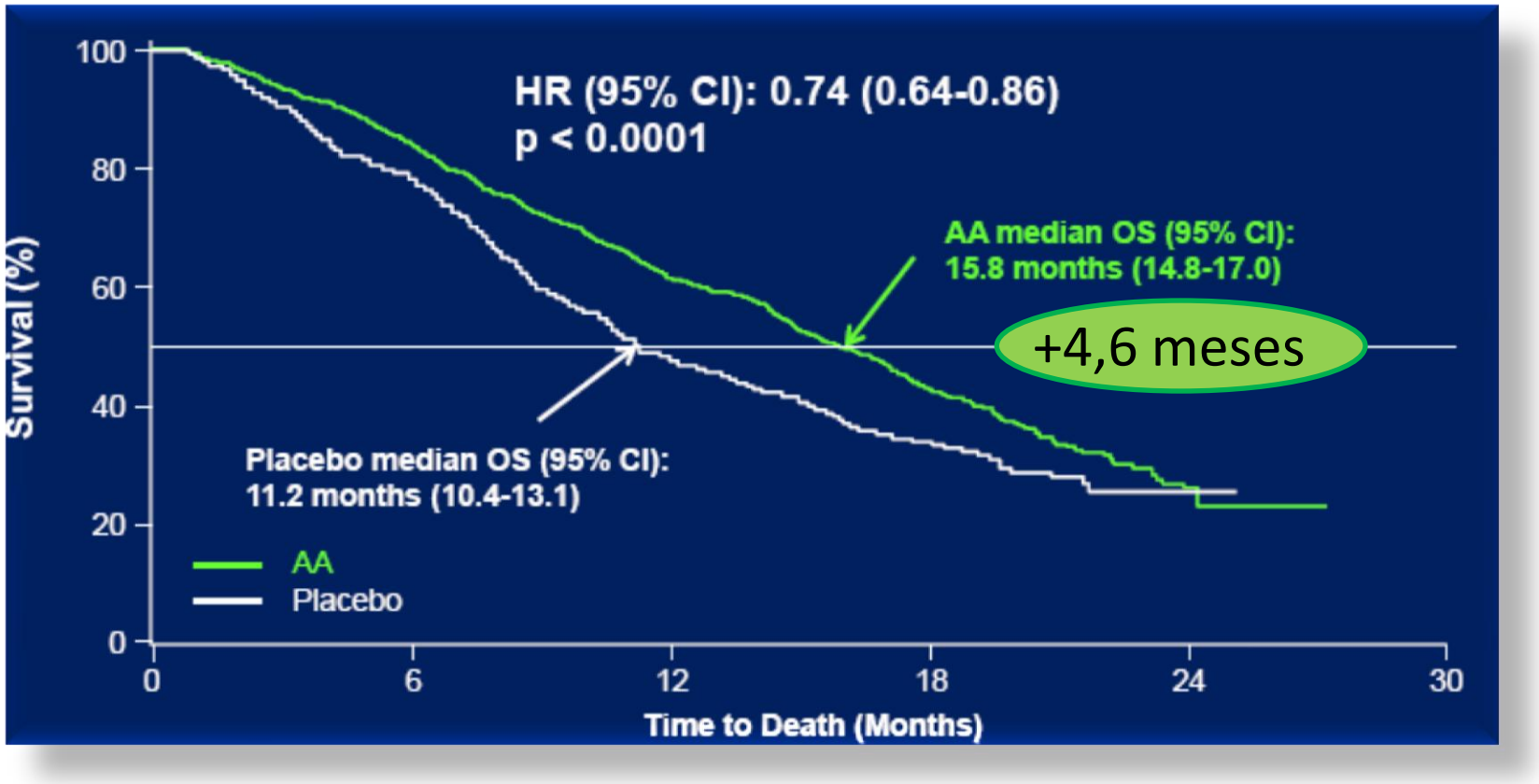
ESTABLISHED IN 1812 MAY 26, 2011 VOL. 364 NO. 21

Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer

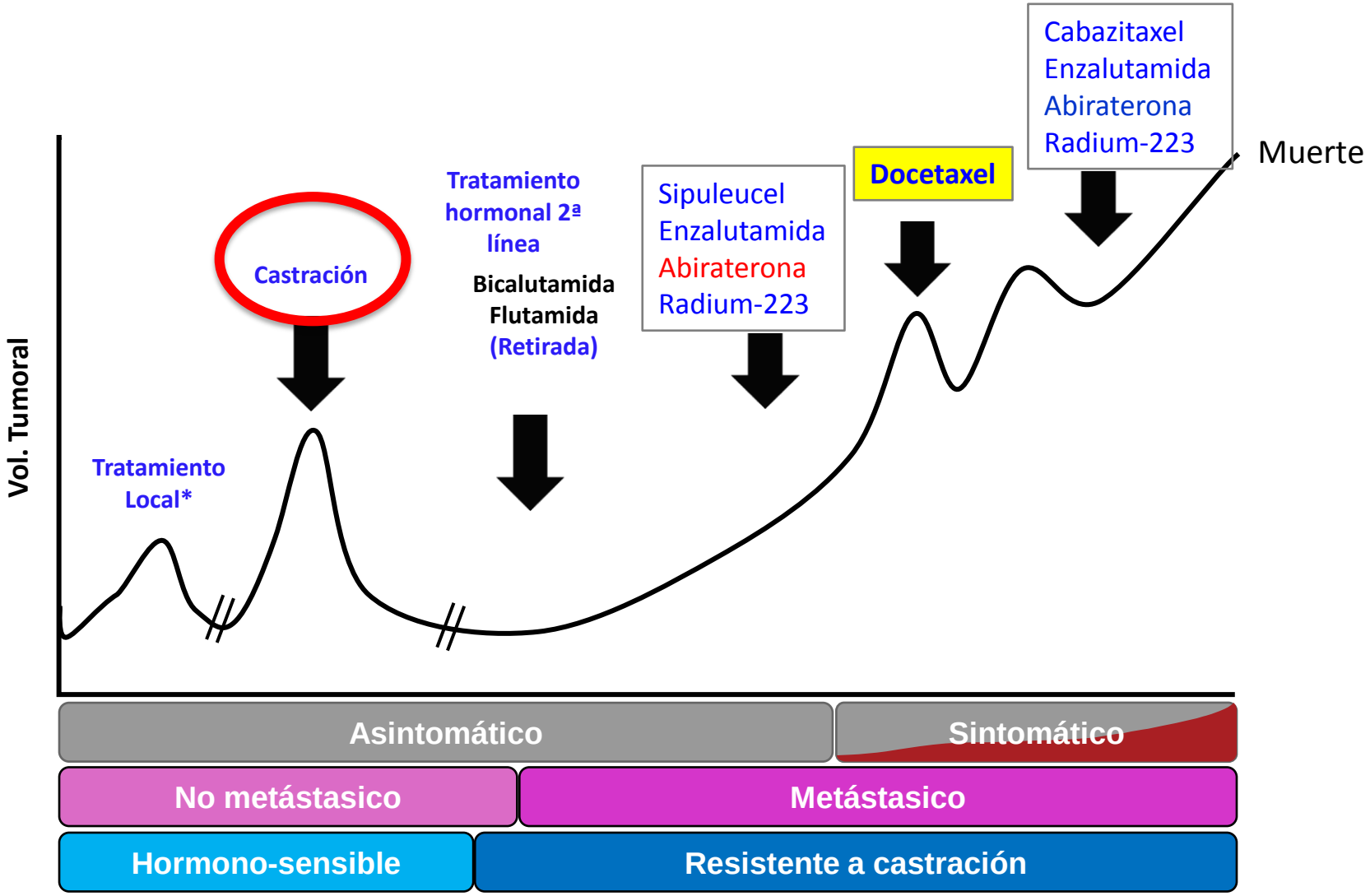
Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Scott North, M.D., Luis Chu, M.D., Kim N. Chi, M.D., Robert J. Jones, M.D., Oscar B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., John N. Staffurth, M.D., Paul Mainwaring, M.D., M.B., B.S., Stephen Harland, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Tina Cheng, M.D., Helen Patterson, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Charles J. Ryan, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Susan L. Ellard, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Mansoor Saleh, M.D., Mark Scholz, M.D., Eleni Efstathiou, M.D., Ph.D., Andrea Zivi, M.D., Diletta Bianchini, M.D., Yohann Loriot, M.D., Nicole Chieffo, M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D., Christopher M. Haqq, M.D., Ph.D., and Howard I. Scher, M.D., for the COU-AA-301 Investigators*

COU-AA-301:
Supervivencia global (análisis final)

Mediana de seguimiento: **20.2 meses**
Mediana de duración de tratamiento: **8 meses (Abiraterona) vs. 4 meses (control)**



Fizazi et al. Final Overall Survival (OS) Analysis of COU-AA-301, a Phase 3 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Pretreated With Docetaxel. Communicationin the 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress, European Cancer Organization, Stockholm, Sweden. Datos públicos en http://futurecast.tv/mediapool/BOPA-ECCO-ESMO-2011.pdf.



Evolución cáncer de próstata resistente a la castración

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

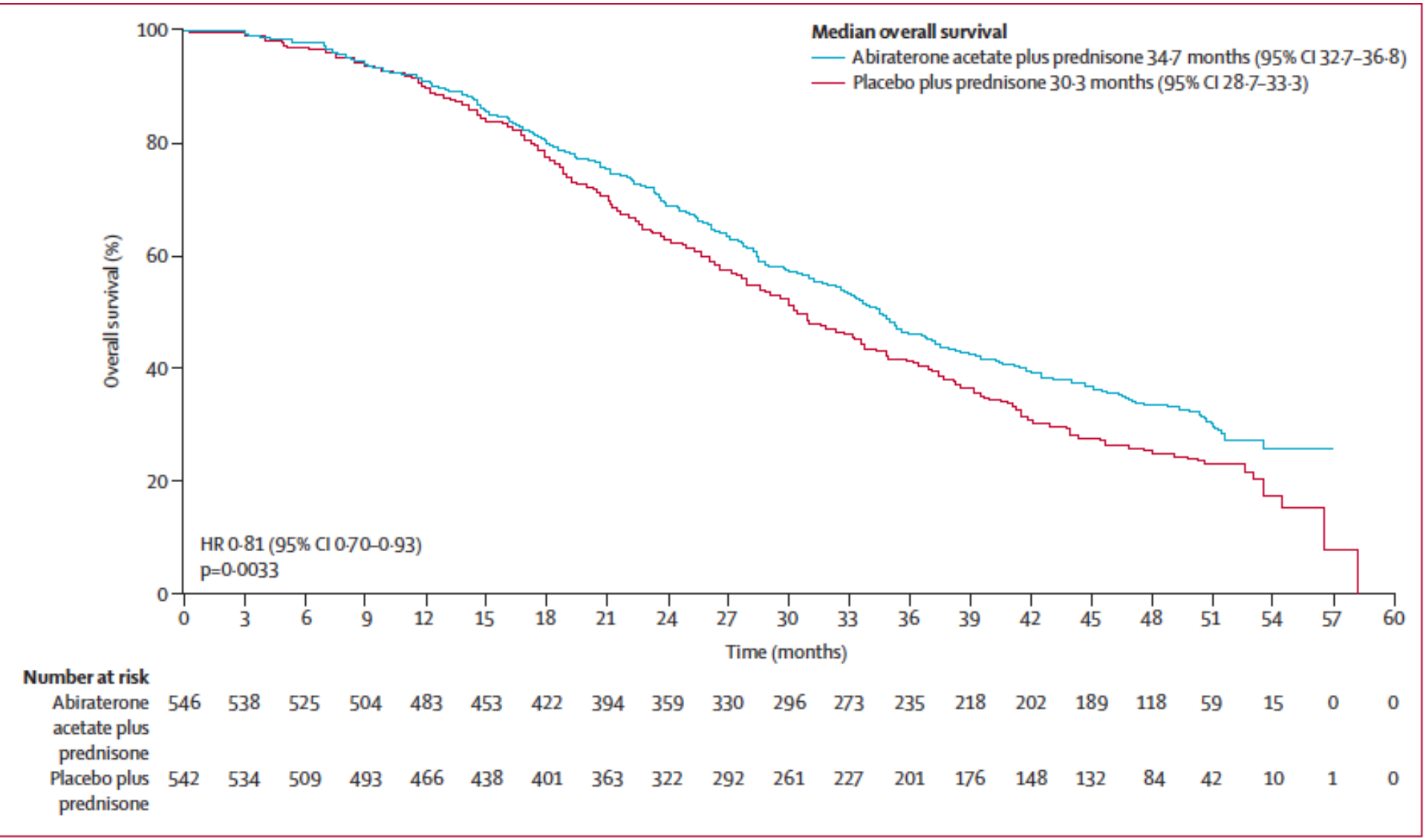
ORIGINAL ARTICLE

Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy

Charles J. Ryan, M.D., Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Arturo Molina, M.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Paul de Souza, M.B., Ph.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Josep M. Piulats, M.D., Ph.D., Siobhan Ng, M.D., Joan Carles, M.D., Peter F.A. Mulders, M.D., Ph.D., Ethan Basch, M.D., Eric J. Small, M.D., Fred Saad, M.D., Dirk Schrijvers, M.D., Ph.D., Hendrik Van Poppel, M.D., Ph.D., Som D. Mukherjee, M.D., Henrik Suttmann, M.D., Winald R. Gerritsen, M.D., Ph.D., Thomas W. Flaig, M.D., Daniel J. George, M.D., Evan Y. Yu, M.D., Eleni Efstathiou, M.D., Ph.D., Allan Pantuck, M.D., Eric Winquist, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Youn Park, Ph.D., Thian Kheoh, Ph.D., Thomas Griffin, M.D., Howard I. Scher, M.D., and Dana E. Rathkopf, M.D., for the COU-AA-302 Investigators*

10 de Enero de 2013

COU-AA-302



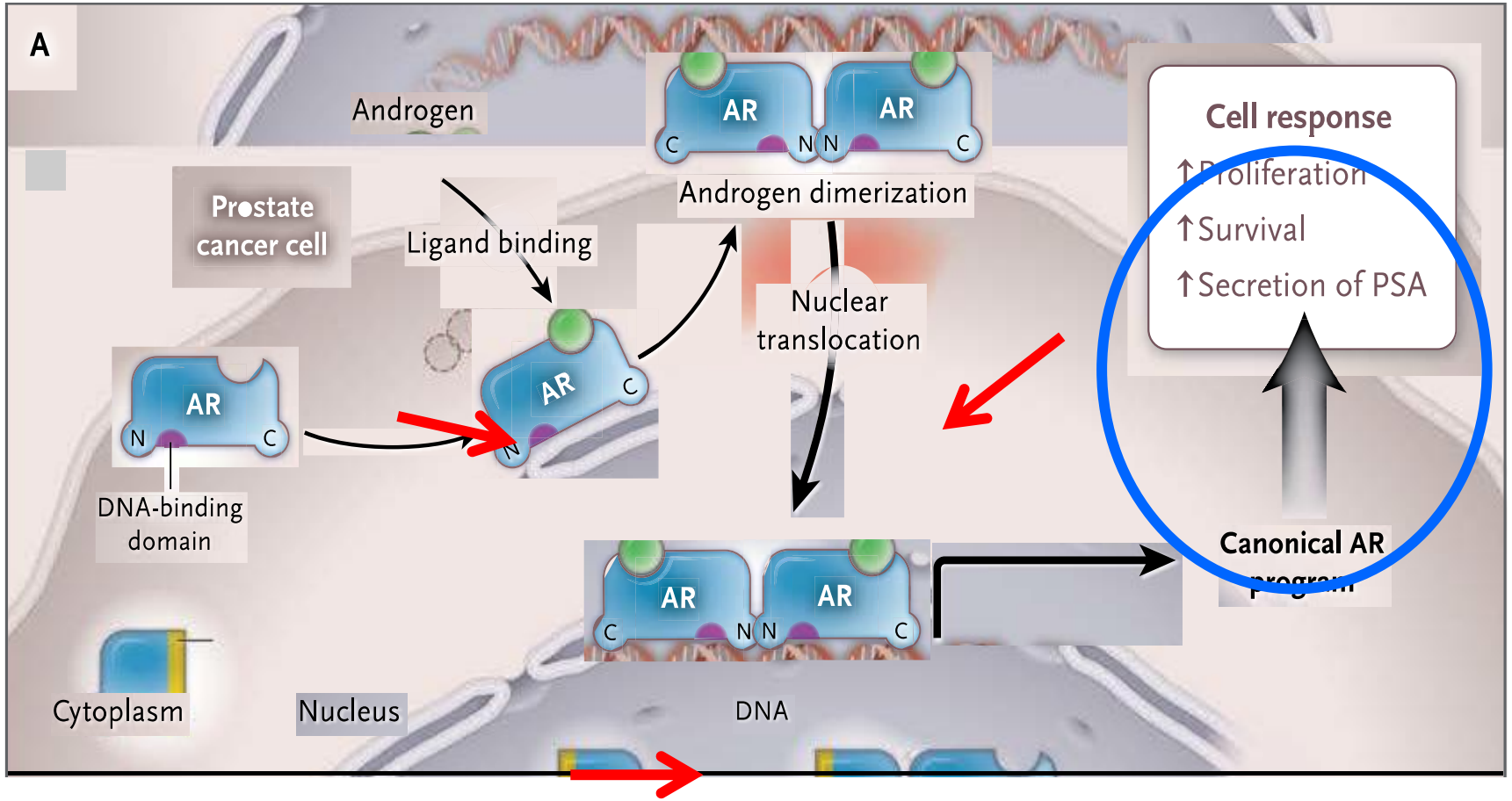
Number at risk

Abiraterone acetate plus prednisone	546	538	525	504	483	453	422	394	359	330	296	273	235	218	202	189	118	59	15	0	0
Placebo plus prednisone	542	534	509	493	466	438	401	363	322	292	261	227	201	176	148	132	84	42	10	1	0

Figure 2: **Kaplan-Meier curve of overall survival**

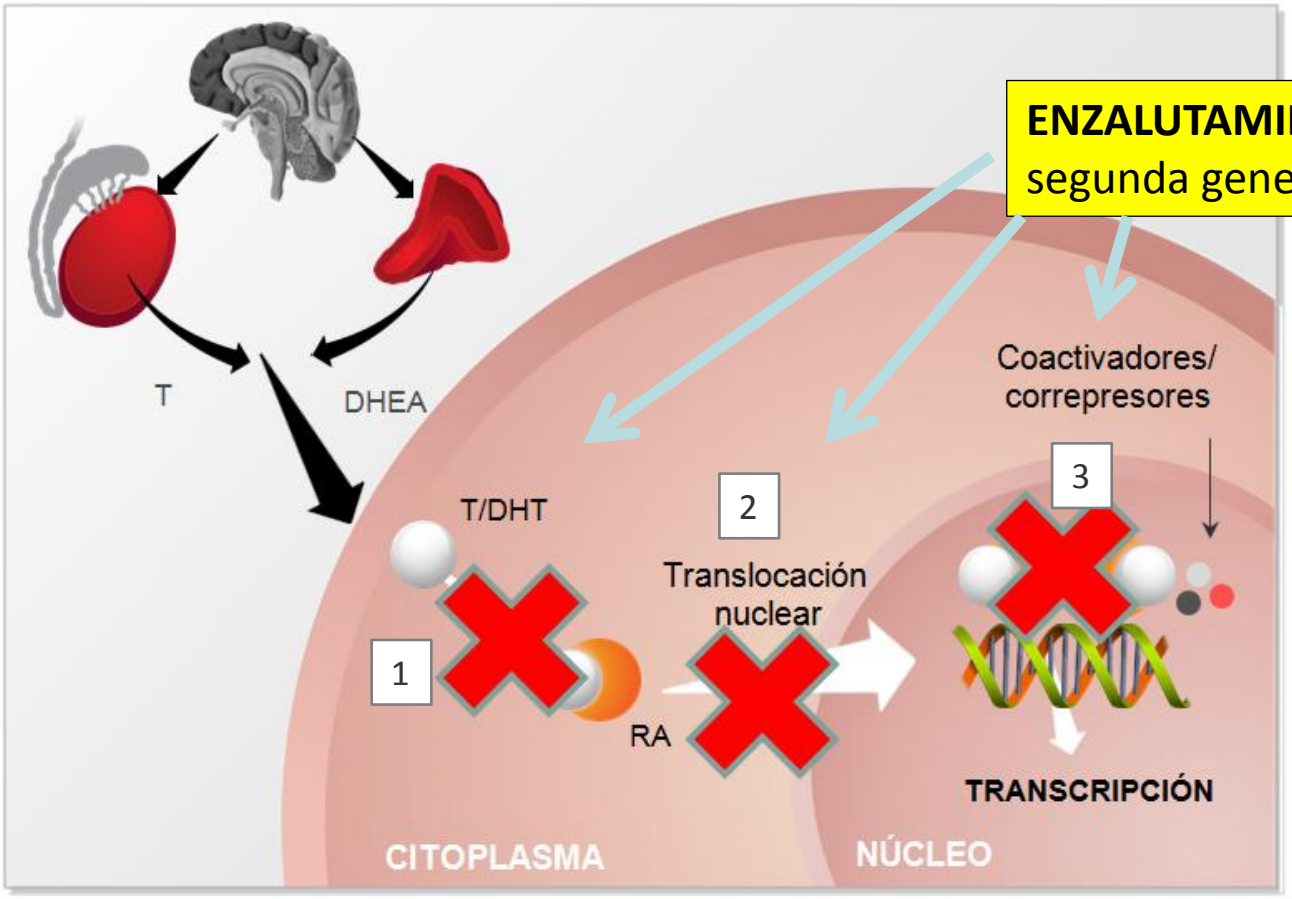
Efficacy analyses were done in the intention-to-treat populations (ie, all patients assigned to abiraterone acetate or placebo), irrespective of subsequent crossover.

Receptor androgénico (RA)



Nelson PS. N Engl J Med 2014;371(11):1067-9

Mecanismo de Acción Enzalutamida: Triple inhibición del RA



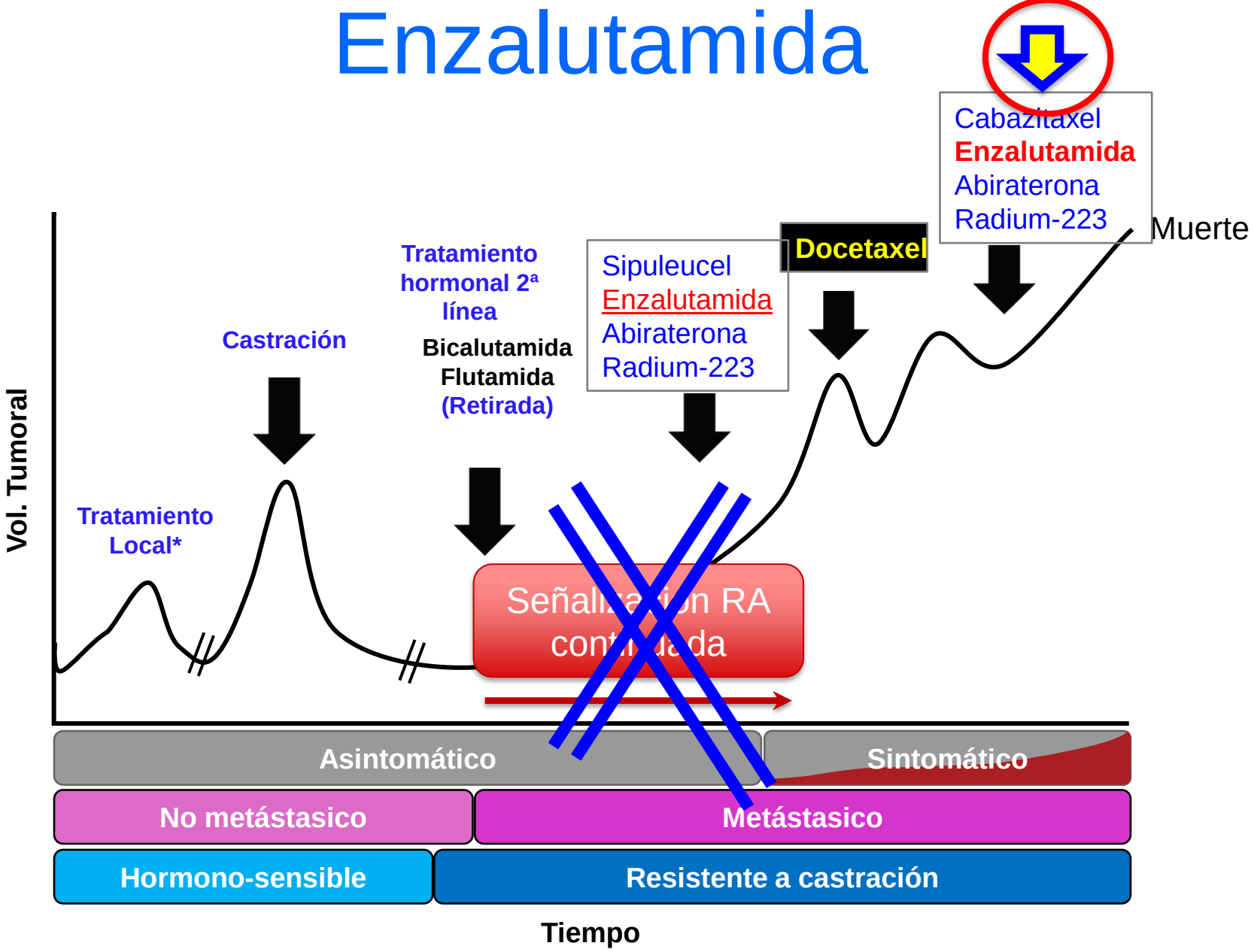
ENZALUTAMIDA: antiandrógeno de segunda generación

Enzalutamida inhibe la señalización del RA en 3 puntos:

- *(1)* ***Bloquea la unión del andrógeno al receptor***
- *(2)* ***Impide la translocación nuclear***
- *(3)* ***Bloquea la unión y activación al DNA***

RA, receptor androgénico; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; T, testosterona

Enzalutamida



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

27 septiembre 2012

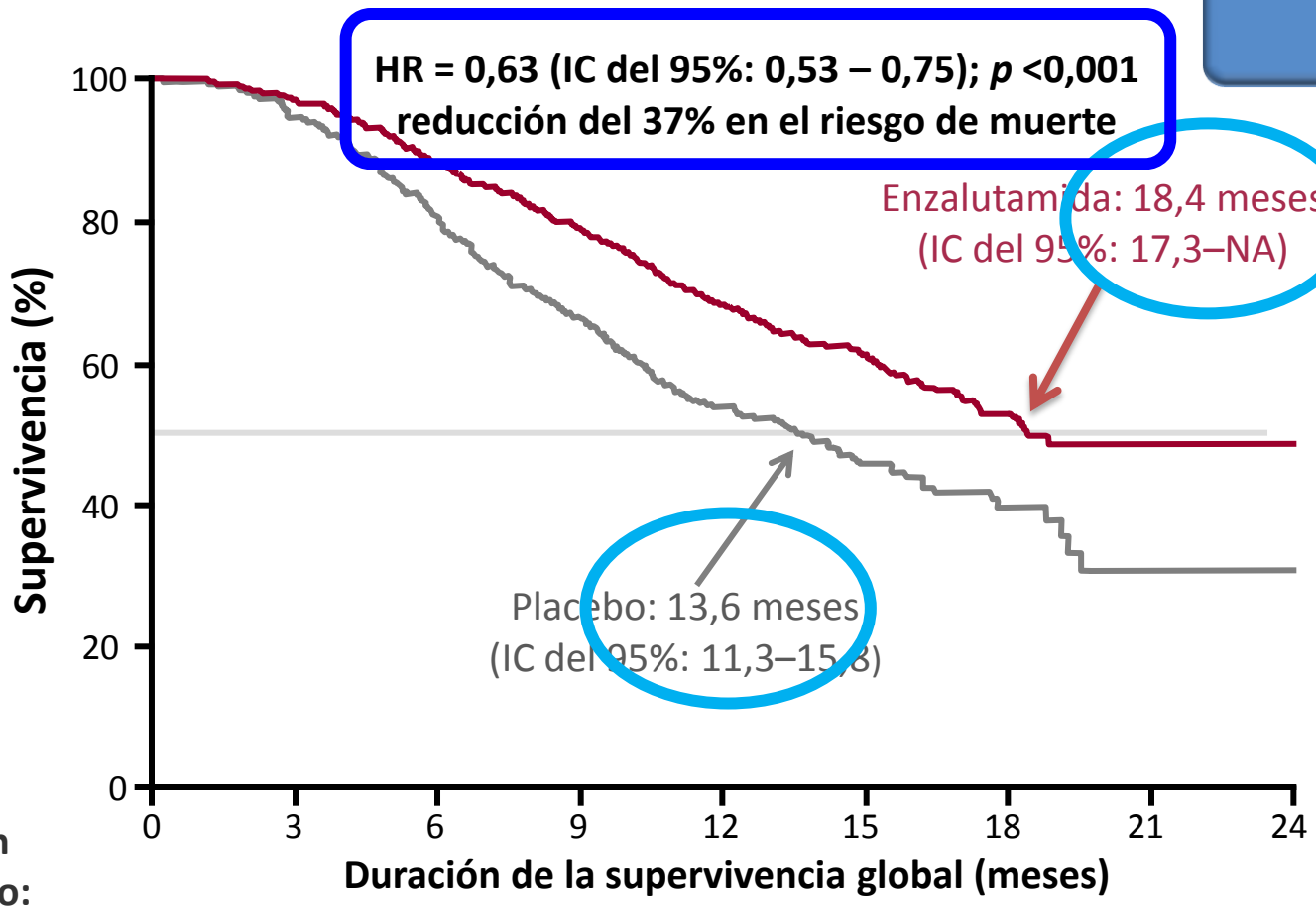
ORIGINAL ARTICLE

Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D. Kurt Miller, M.D., Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S., Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

AFFIRM: Supervivencia global

37% reducción del riesgo de muerte



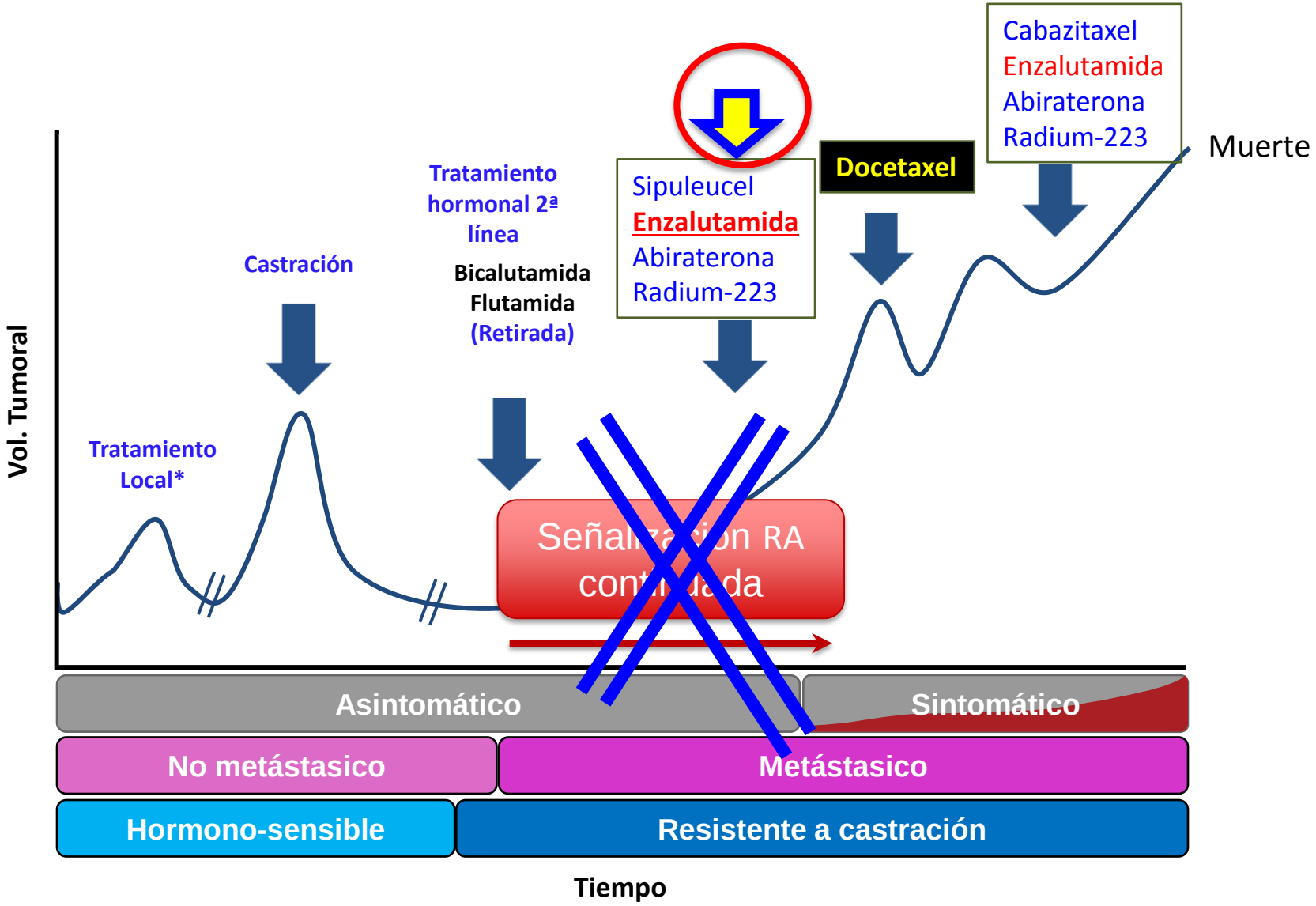
Diferencia de 4,8 meses en la mediana de la supervivencia global

IC, intervalo de confianza;
HR = Hazard ratio;
NA, no alcanzado todavía

Nº en riesgo:									
Enzalutamida, n =	800	775	701	627	400	211	72	7	0
Placebo, n =	399	376	317	263	167	81	33	3	0

Scher *et al. N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197

Evolución cáncer de próstata



Ensayo Fase III, PREVAIL

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

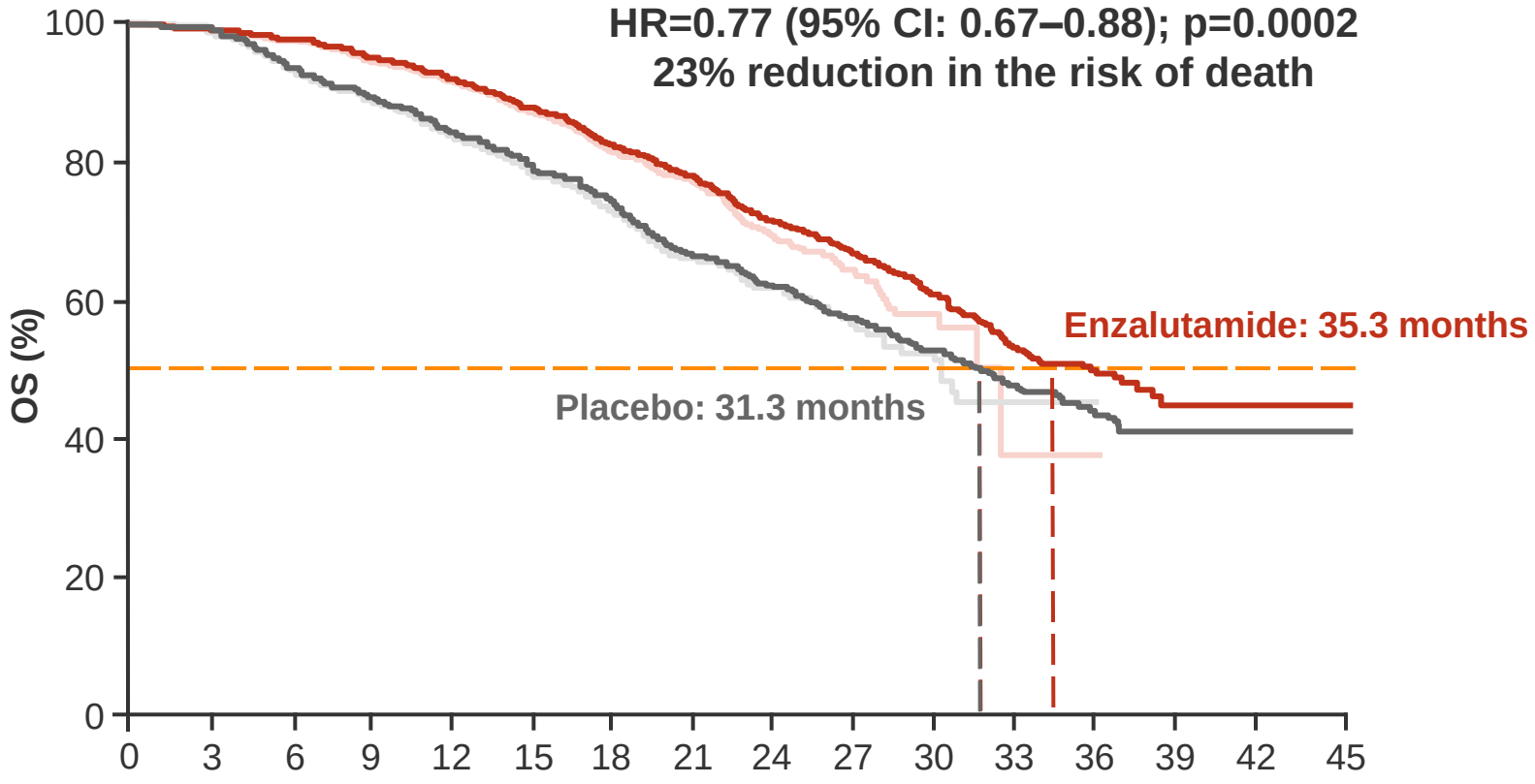
ORIGINAL ARTICLE

Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy

T.M. Beer, A.J. Armstrong, D.E. Rathkopf, Y. Loriot, C.N. Sternberg, C.S. Higano, P. Iversen, S. Bhattacharya, J. Carles, S. Chowdhury, I.D. Davis, J.S. de Bono, C.P. Evans, K. Fizazi, A.M. Joshua, C.-S. Kim, G. Kimura, P. Mainwaring, H. Mansbach, K. Miller, S.B. Noonberg, F. Perabo, D. Phung, F. Saad, H.I. Scher, M.-E. Taplin, P.M. Venner, and B. Tombal, for the PREVAIL Investigators*

Julio de 2014

Análisis Final SG*:
Se mantiene el beneficio significativo en SG con enzalutamida



Interim analysis																
Enzalutamide. n	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2				
Placebo, n	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2				
Final analysis																
Enzalutamide, n	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo, n	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

*Data cut-off date: 1 June 2014

CI=confidence interval; HR=hazard ratio; OS=overall survival.

Tombal B *et al*. EAU 2015; Oral presentation. LBA2.

Enzalutamida: Presentación y Posología

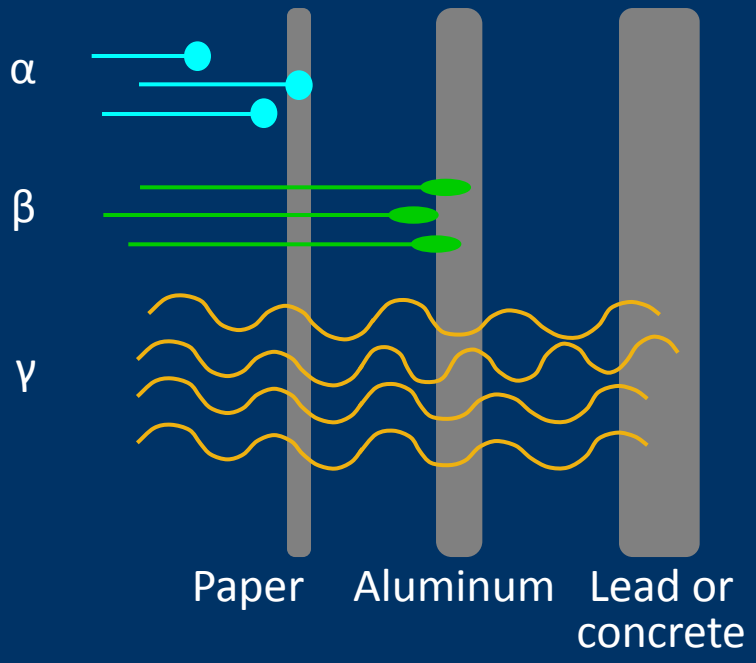
- **DOSIS**: 160 mg en única dosis diaria (4 cápsulas de 40 mg) [1]
- Se puede tomar **con o sin** alimentos[1]
- **No requiere utilización de corticoides[1]**
- Se puede **usar en ancianos** con seguridad (> 75 años) [1] y con **ECOG 2**
- **No requiere ajustes** según función renal o hepática[1]

1. Xtandi (enzalutamida). Ficha Técnica.

C . Tratamiento con radioisótopos

(1) Radium-223: emisor de partícula alfa
(2) Estroncio, Samario: emisores de partículas beta.

Penetration of Ionizing Radiation Types



α-Radiation consists of helium (^4He) nuclei and is stopped by a sheet of paper or skin

β-Radiation, consisting of electrons, is halted by an aluminum plate or plastic

γ-Radiation, consisting of energetic photons, is only attenuated by dense material

Differences Between α and β Particles: Mass

α particle

7300
(Helium nucleus)

β particle

1
(Electron)

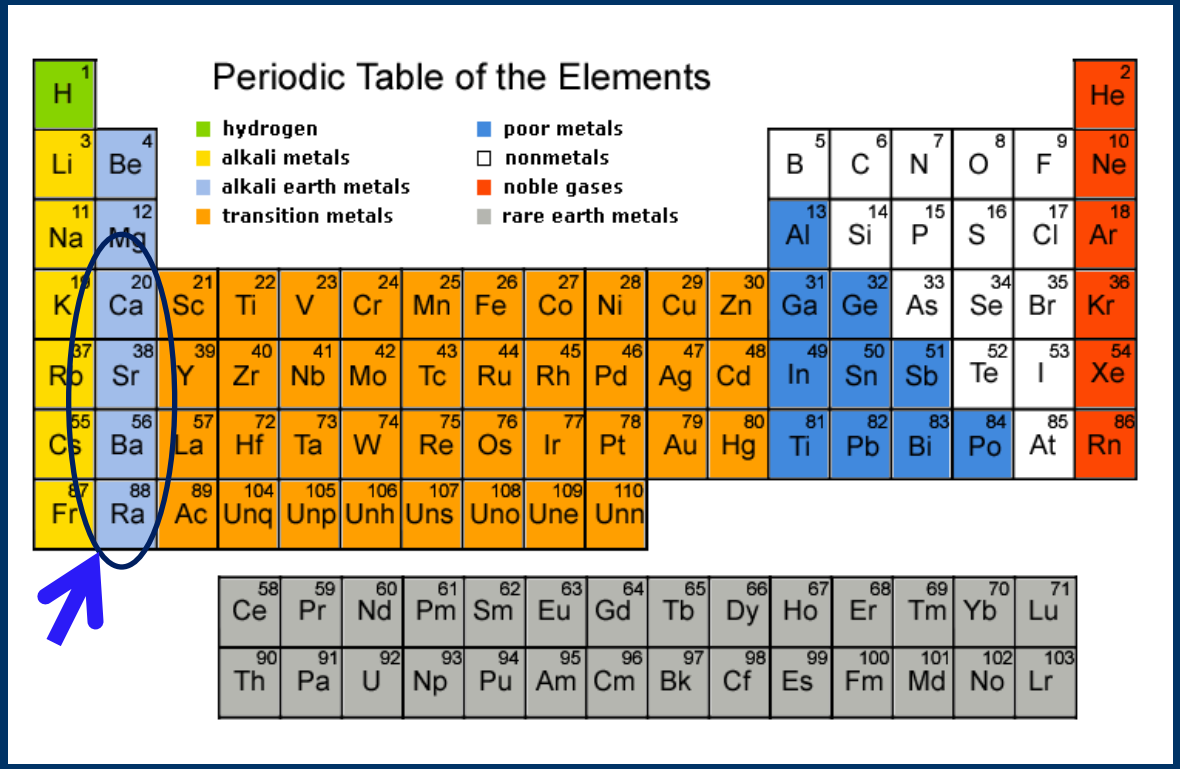
α particles are over 7000x more massive than and β particles

- Radium 223 is incorporated into the bony matrix and preferentially targets new bone formation in and around bone metastases
- Emits high-energy α-particles
- Due to short range, it has a highly localized effect (2–10 cell diameters)
- Damage to surrounding normal tissue is therefore minimized, especially bone marrow suppression

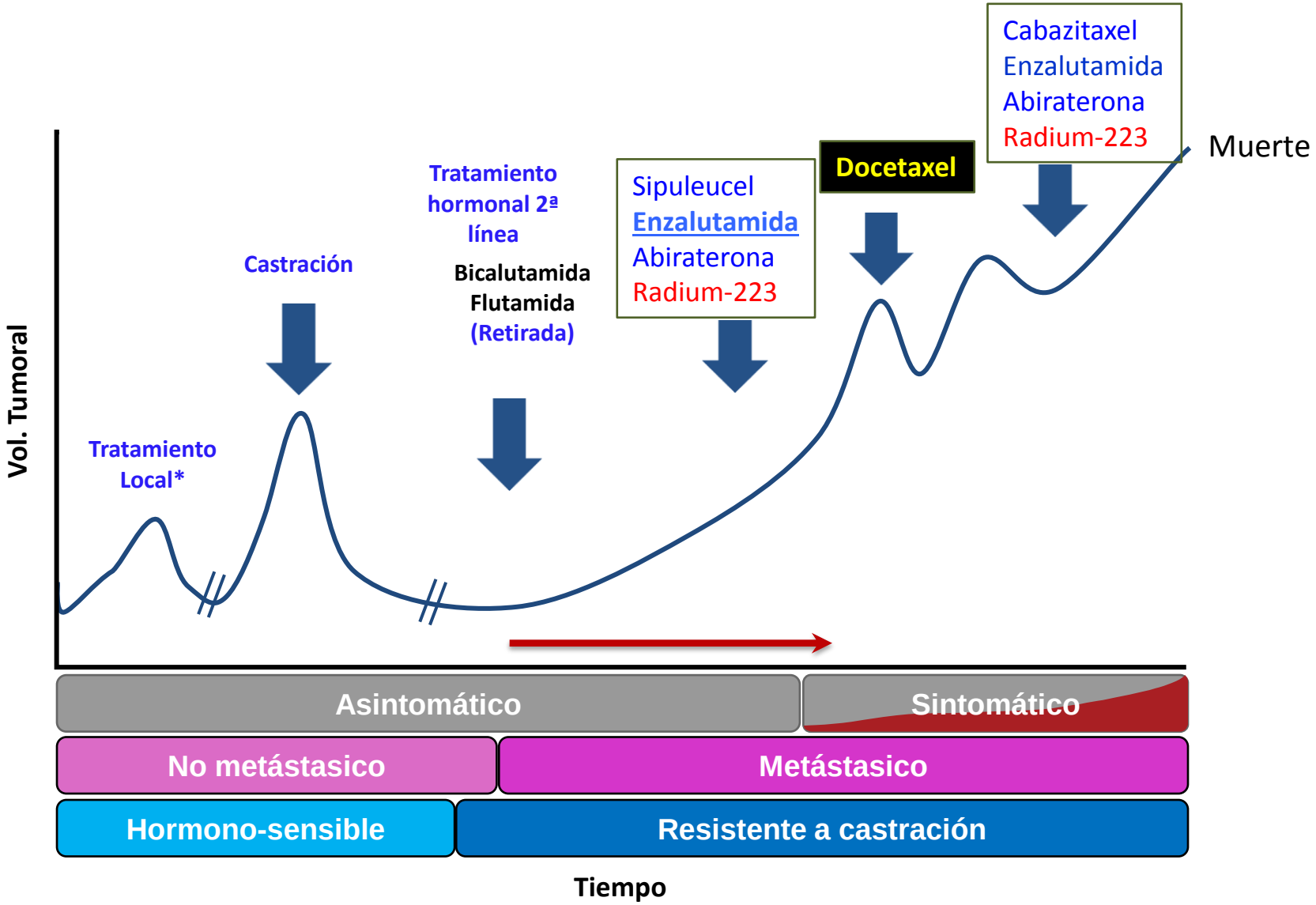
1. Van Rooyen, et al. *Applied Rad and Isotopes* 2008;66:1346–1349

^{223}Ra (Radium-223)

- Emisor alfa
- Afinidad ósea por su "parecido" al Calcio



Evolución cáncer de próstata



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 18, 2013 VOL. 369 NO. 3

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*

CONCLUSIONS

In this study, which was terminated for efficacy at the prespecified interim analysis, radium-223 improved overall survival. (Funded by Algeta and Bayer HealthCare Pharmaceuticals; ALSYMPCA ClinicalTrials.gov number, NCT00699751.)

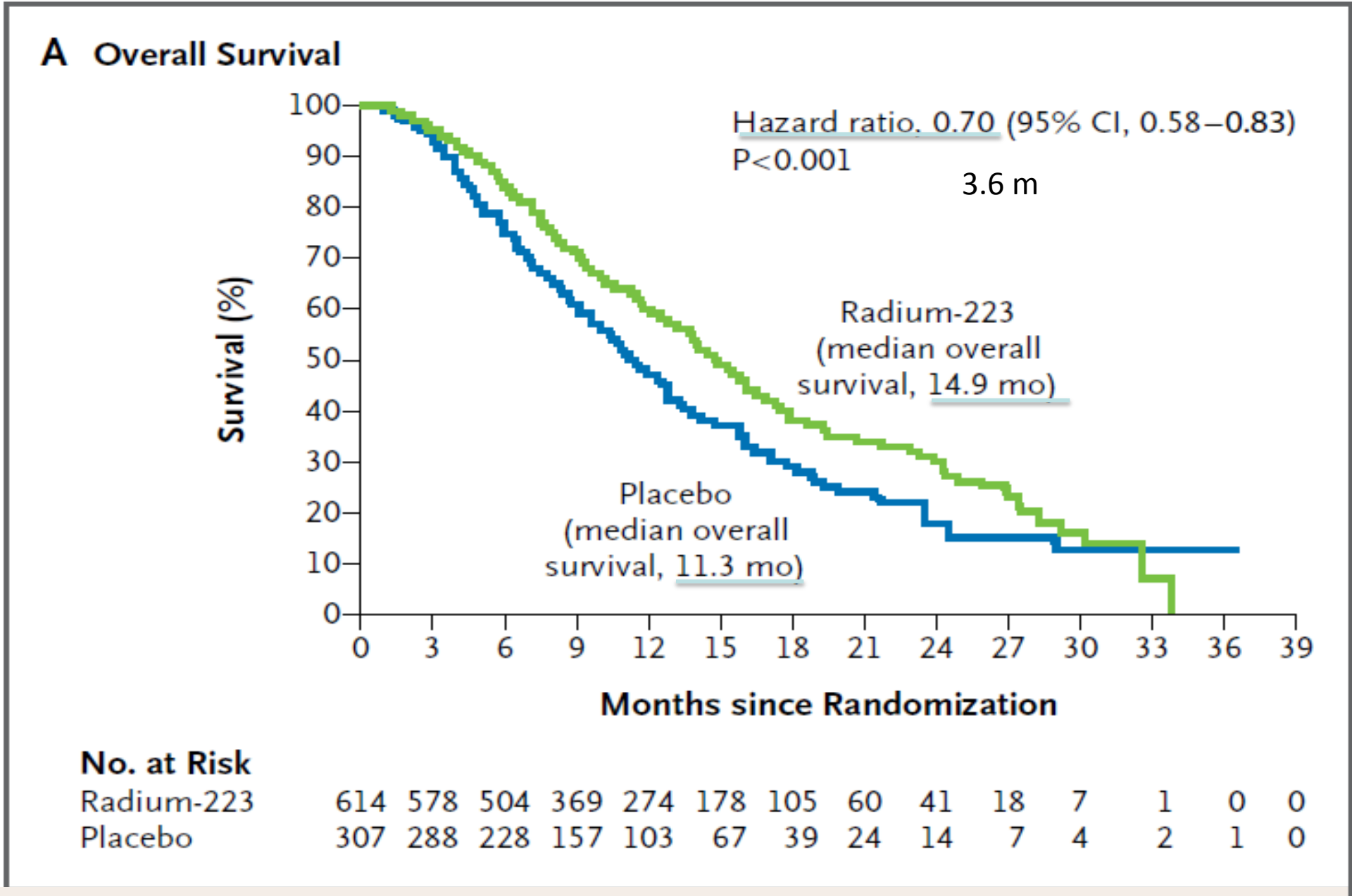


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival and the Time to the First Symptomatic Skeletal Event.

D . Tratamiento con inmunoterapia

(1) Vacuna autóloga: Sipuleucel

Estudios con inmunoterapia

- El CP presenta diferentes antígenos tumorales
- El curso de la enfermedad es indolente
- Los antiandrógenos parecen aumentar la respuesta inmune

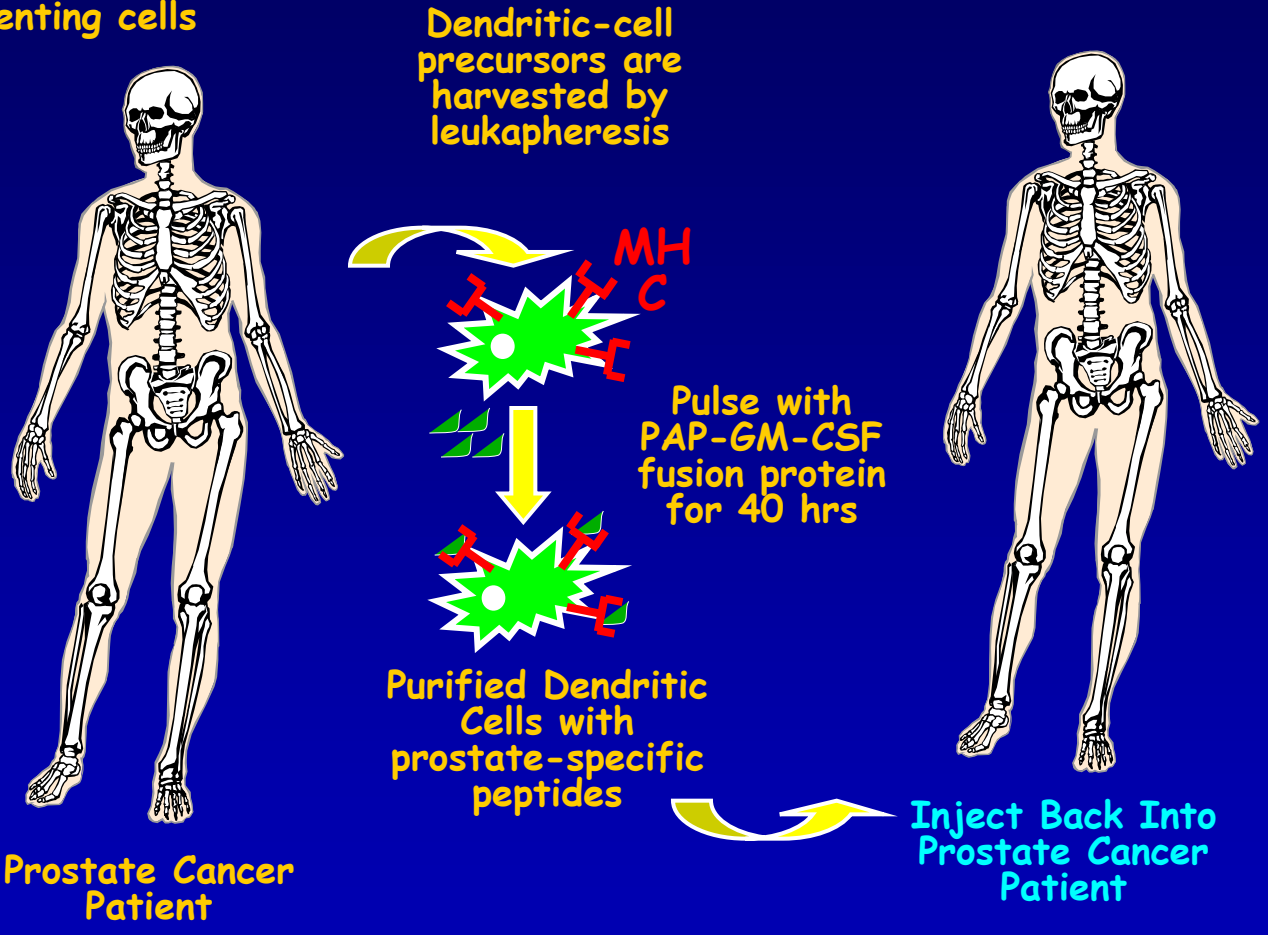
SIPULEUCEL-T (PROVENGE).

- Sipuleucel-T es una vacuna autóloga, preparada a partir de monocitos de la sangre de los pacientes.
- Los monocitos se incuban durante 36-44 horas con una proteína de fusión formada por fosfatasa ácida prostática, que actúa como antígeno, y GM-CSF, cuya función es favorecer la transformación de los monocitos a **células dendríticas maduras.**

Se administran 3 dosis cada dos semanas

APC 8015 (Provenge) Vaccine Therapy with Pulsed Dendritic Cells

APC: Antigen presenting cells



Phase I/II results published show safety and a clear dose-related biologic activity

Small E, JCO, 2000

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 29, 2010 VOL. 363 NO. 5

Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer

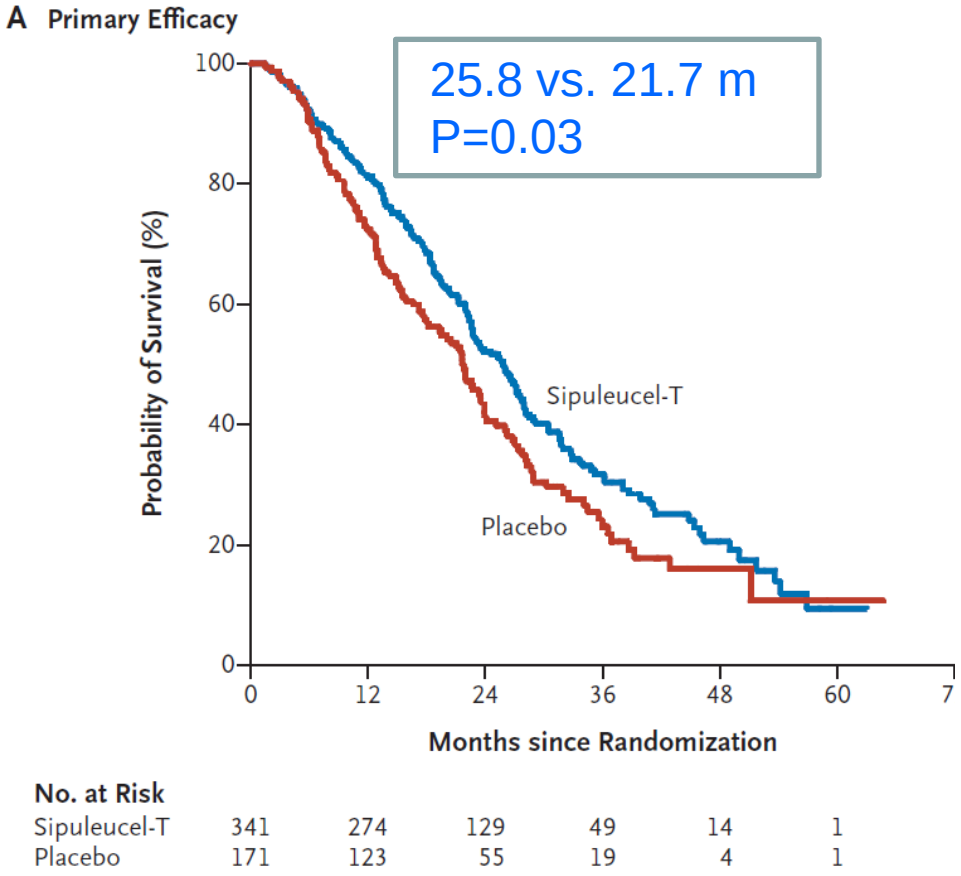
Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric J. Small, M.D., David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer, M.D., Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., and Paul F. Schellhammer, M.D., for the IMPACT Study Investigators*

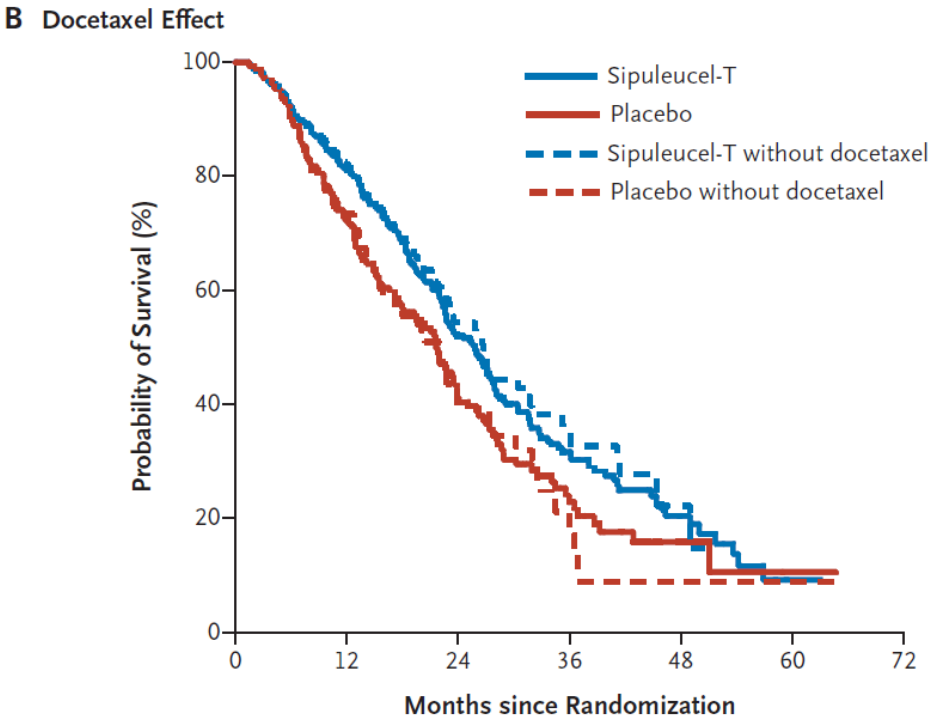
CONCLUSIONS

The use of sipuleucel-T prolonged overall survival among men with metastatic castration-resistant prostate cancer. No effect on the time to disease progression was observed. (Funded by Dendreon; ClinicalTrials.gov number, NCT00065442.)

Estudio **IMPACT**. Julio 2010

N=512





0.78; 95% confidence interval [CI], 0.61 to 0.98; P

0.65; 95% CI, 0.47 to 0.90; P=0.009

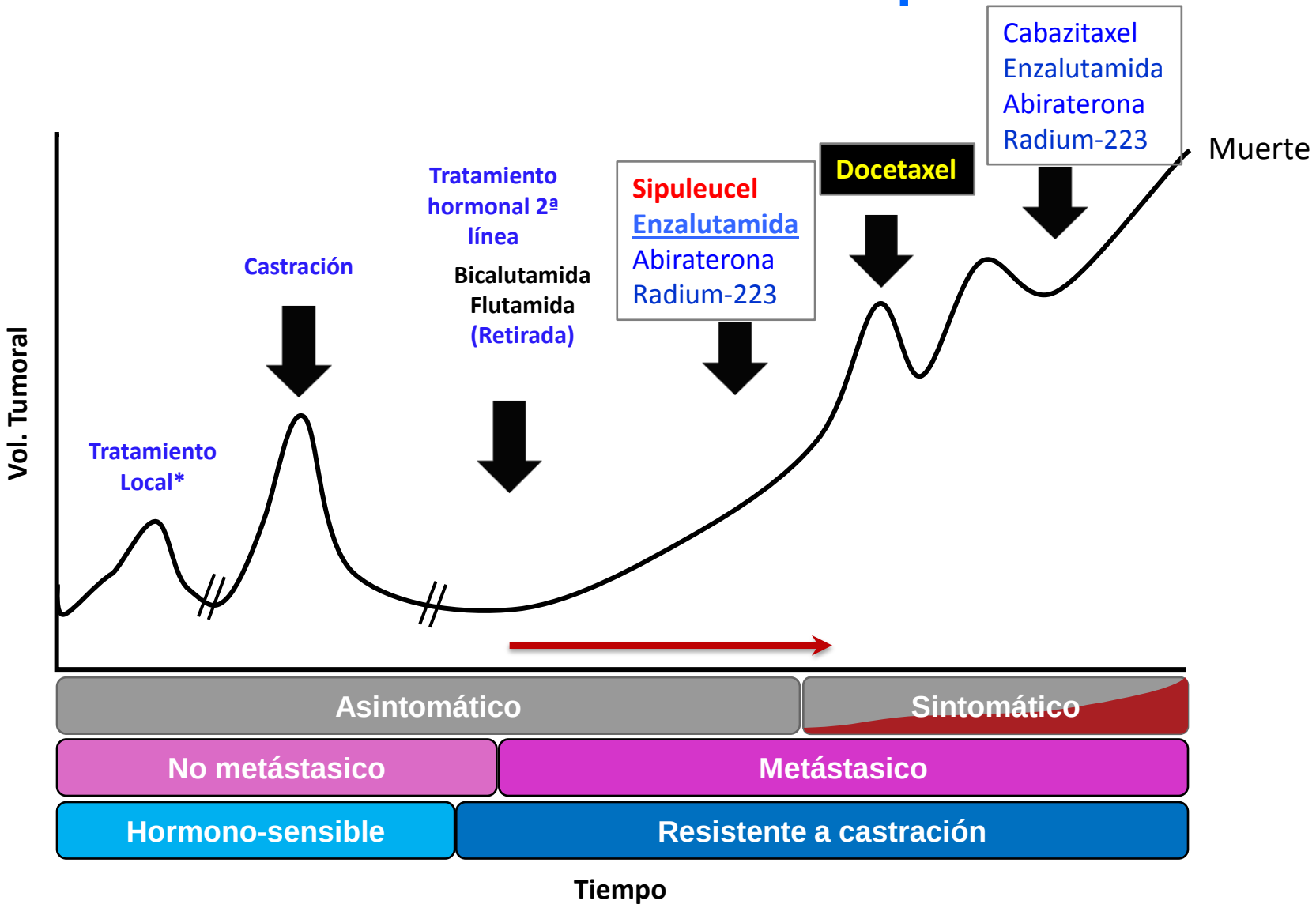
Reducción de mortalidad 22%

SLP:3.7 m vs 3.6 m, p=0.63

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411-22, 2010.

N Engl J Med 2010;363:411-22.

Evolución cáncer de próstata



E . Tratamientos contra las metástasis óseas

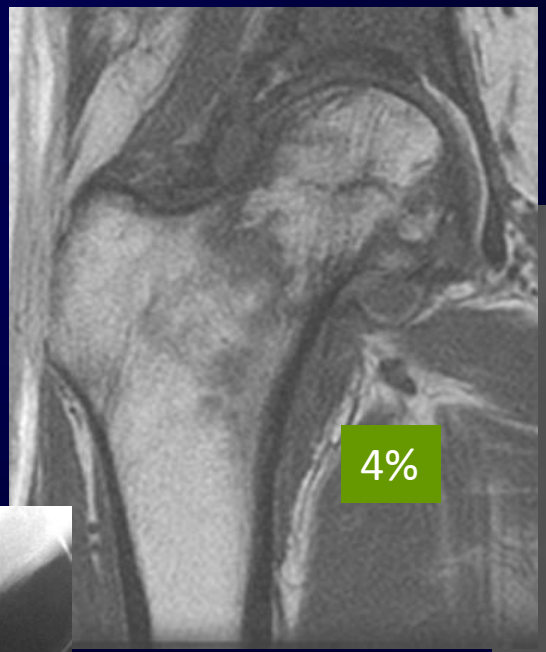
(1) Ácido Zoledrónico
(2) Denosumab
(3) Radium-223

Skeletal-Related Events: A Serious Threat

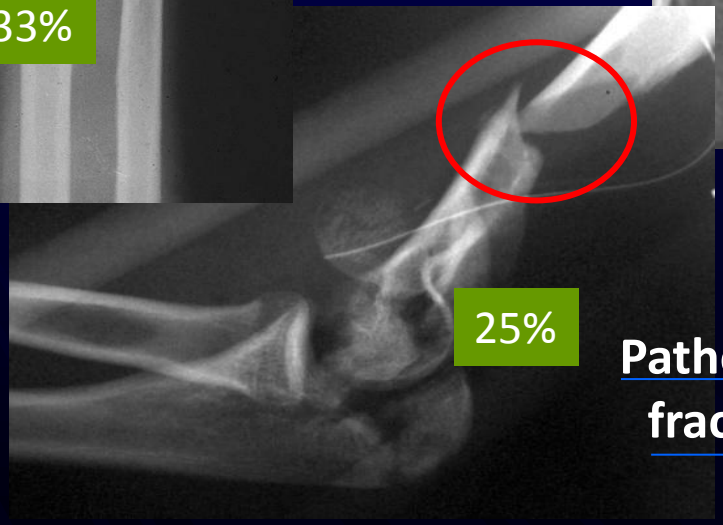
Osteolytic lesion requiring palliative radiotherapy

33%

Requirement for surgery to bone



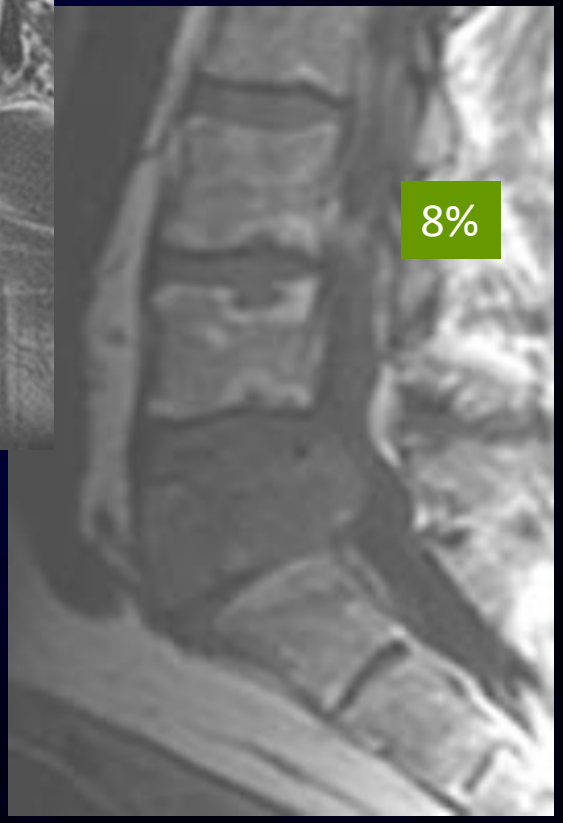
4%



25%

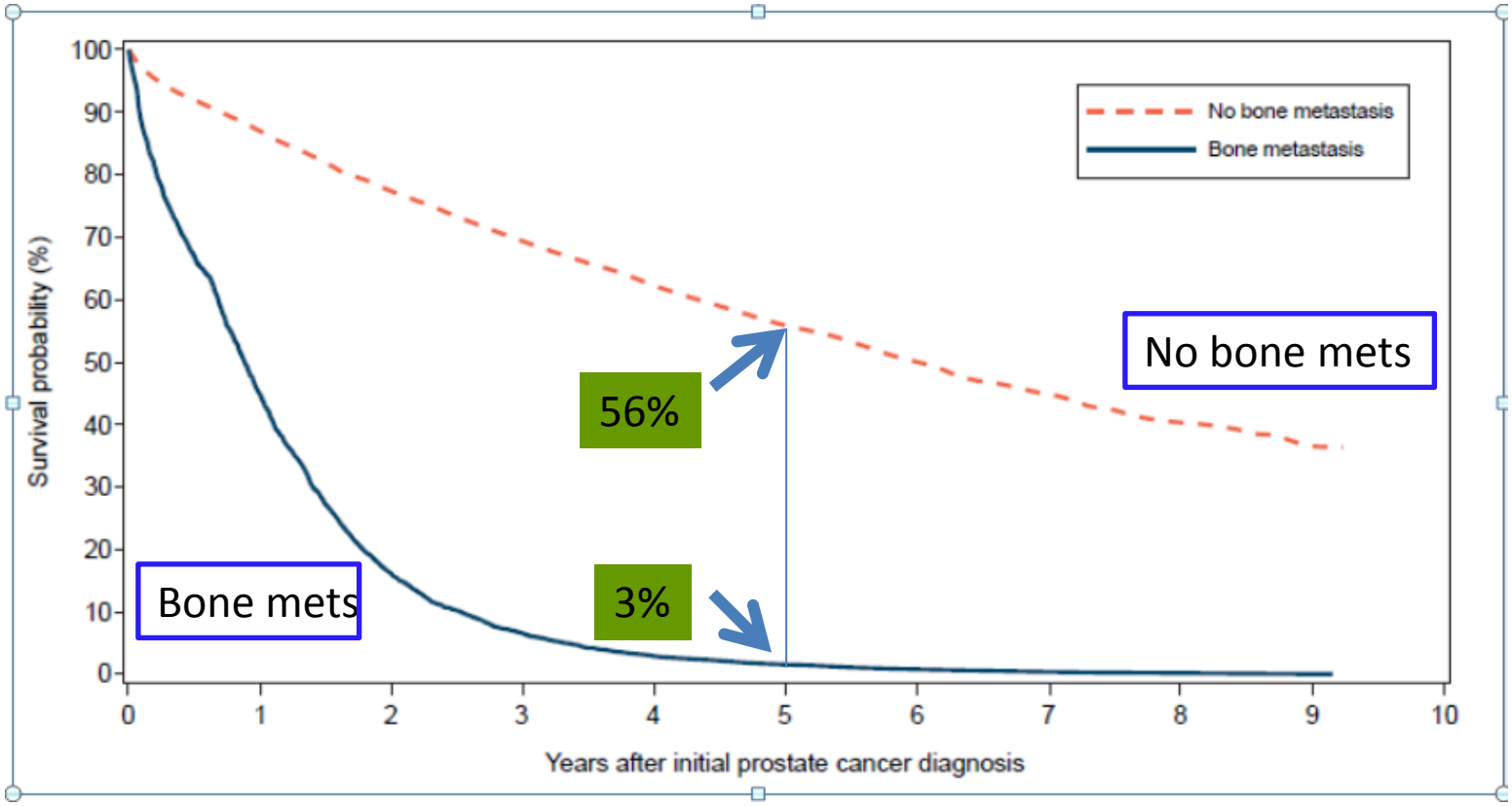
Pathologic fracture

Vertebral collapse



8%

Development of bone metastases in castration-resistant prostate cancer may be associated with **increased mortality**



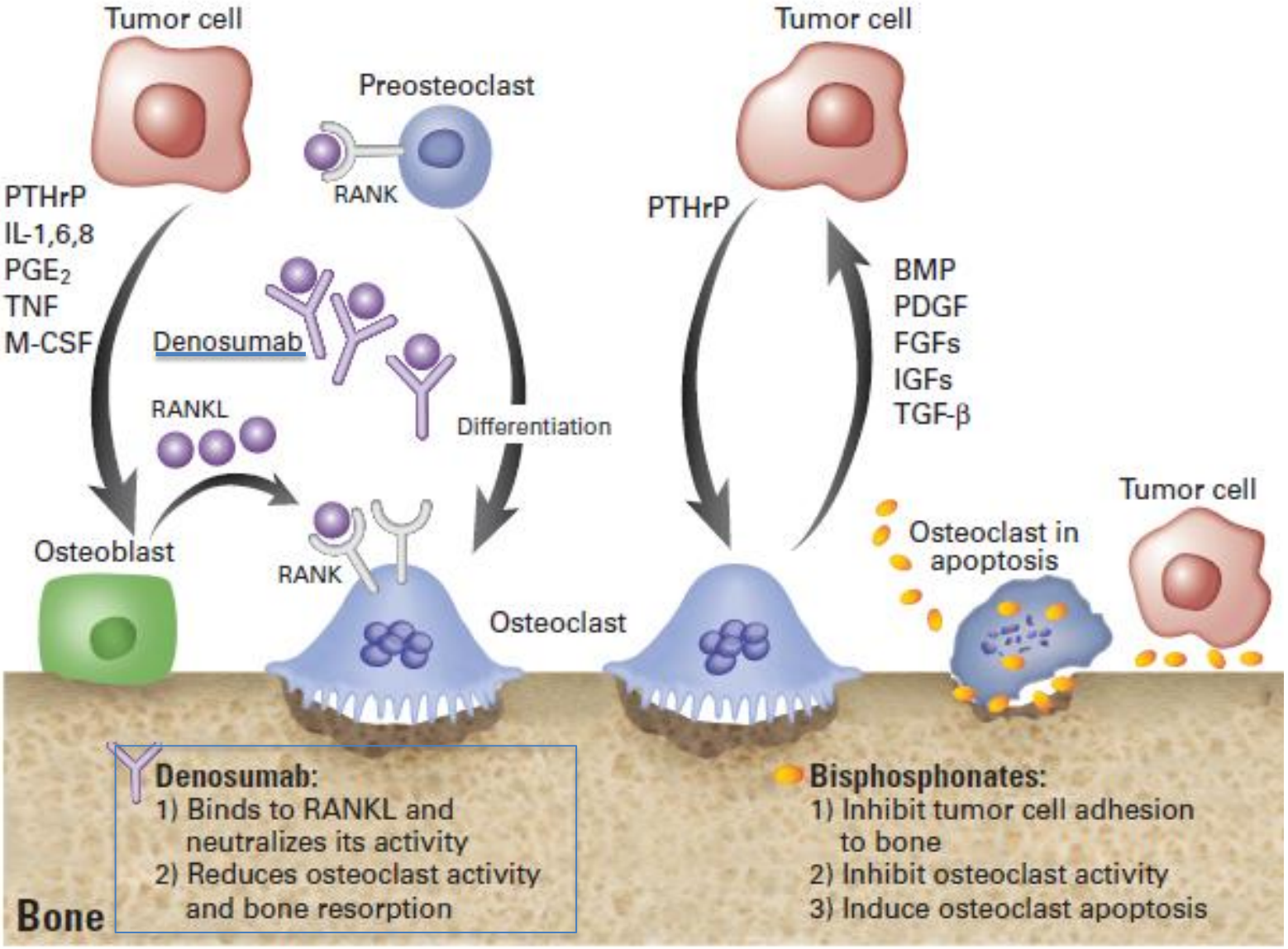
5 year survival rate in patients without bone metastasis was 56% compared to 3% with bone metastasis

1. Nørgaard M et al. (2010) J Urol 184:162
   n= 23,087 with median follow-up of 2.2 years (Danish National Patient Registry)

Sathiakumar N, et al *Prostatic Dis 2011;* **14: 177–83.**

DENOSUMAB

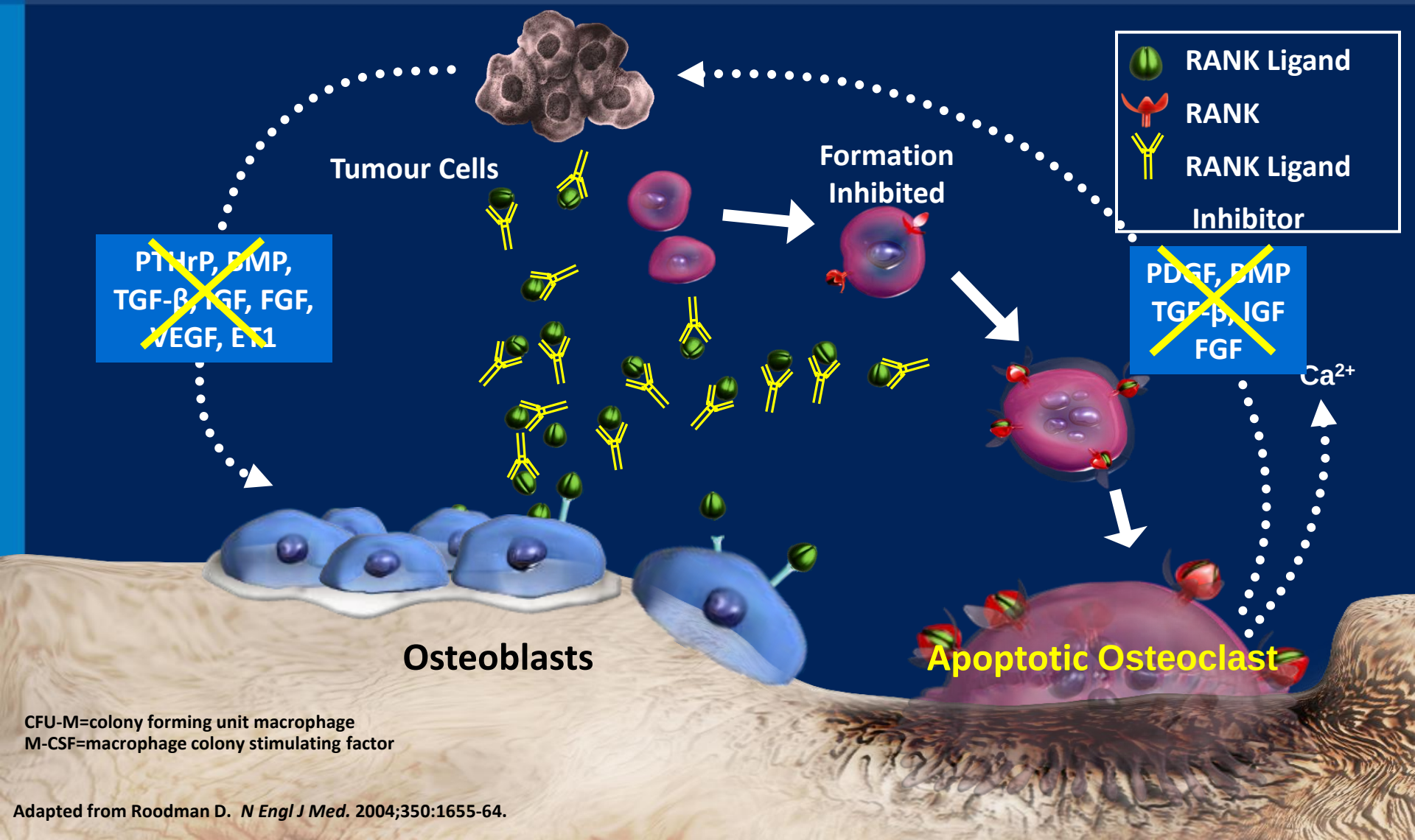
BIFOSFONATOS



Fornier MN et al. J Clin Oncol 2010;28:5127-31

RANKL Inhibition Could Interrupt the 'Vicious Cycle' of Cancer-Induced Bone Destruction

TOC



CFU-M=colony forming unit macrophage
M-CSF=macrophage colony stimulating factor

Adapted from Roodman D. *N Engl J Med.* 2004;350:1655-64.

Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study

Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith, Ronaldo Damião, Janet Brown, Lawrence Karsh, Piotr Milecki, Neal Shore, Michael Rader, Huei Wang, Qi Jiang, Sylvia Tadros, Roger Dansey, Carsten Goessl

Summary

Background Bone metastases are a major burden in men with advanced prostate cancer. We compared denosumab, a human monoclonal antibody against RANKL, with zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer.

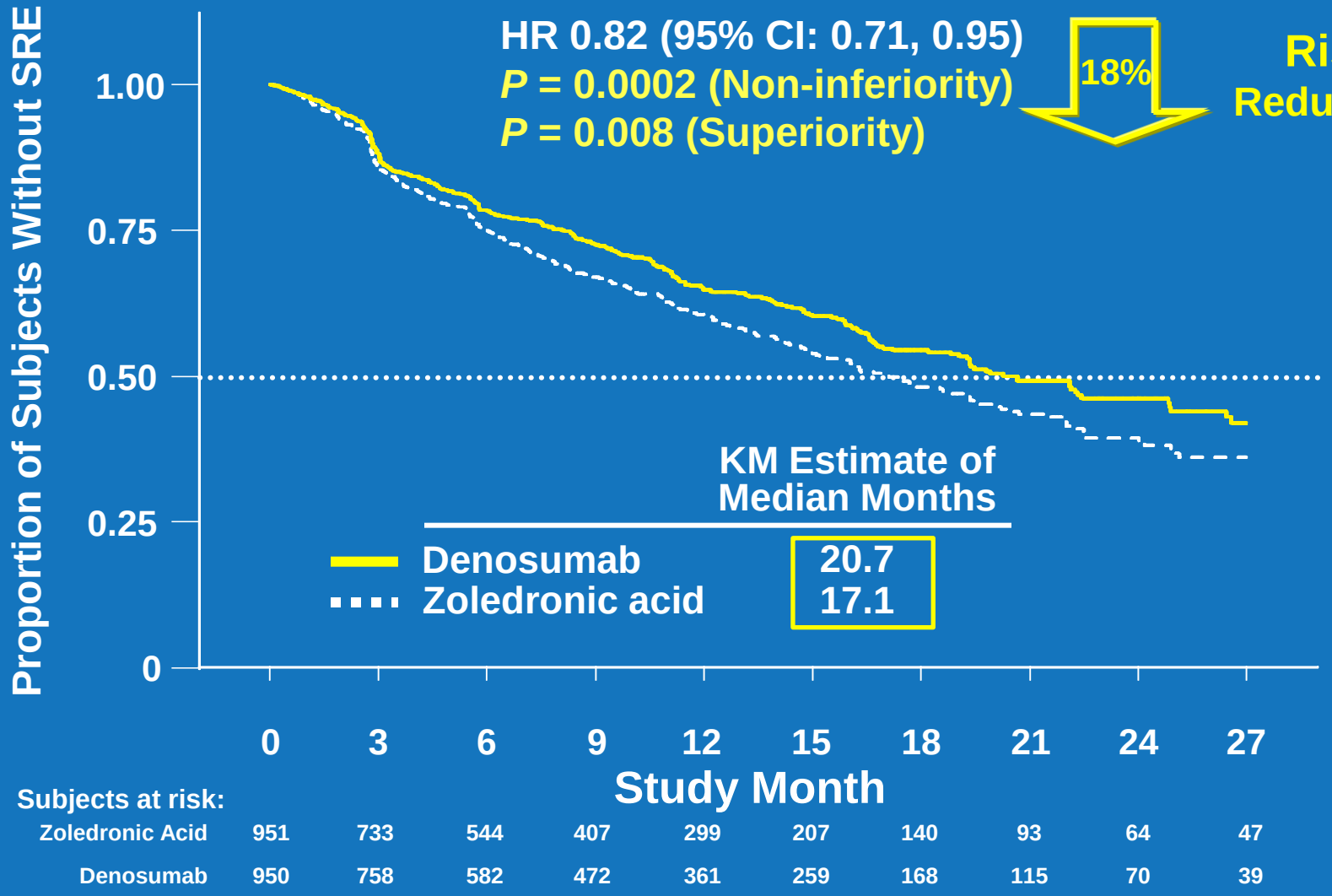
Methods In this phase 3 study, men with castration-resistant prostate cancer and no previous exposure to intravenous bisphosphonate were enrolled from 342 centres in 39 countries. An interactive voice response system was used to assign patients (1:1 ratio), according to a computer-generated randomisation sequence, to receive 120 mg subcutaneous denosumab plus intravenous placebo, or 4 mg intravenous zoledronic acid plus subcutaneous placebo, every 4 weeks until the primary analysis cutoff date. Randomisation was stratified by previous skeletal-related event, prostate-specific antigen concentration, and chemotherapy for prostate cancer within 6 weeks before randomisation. Supplemental calcium and vitamin D were strongly recommended. Patients, study staff, and investigators were masked to treatment assignment. The primary endpoint was time to first on-study skeletal-related event (pathological fracture, radiation therapy, surgery to bone, or spinal cord compression), and was assessed for non-inferiority. The same outcome was further assessed for superiority as a secondary endpoint. Efficacy analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00321620, and has been completed.

Findings 1904 patients were randomised, of whom 950 assigned to denosumab and 951 assigned to receive zoledronic acid were eligible for the efficacy analysis. Median duration on study at primary analysis cutoff date was 12·2 months (IQR 5·9–18·5) for patients on denosumab and 11·2 months (IQR 5·6–17·4) for those on zoledronic acid. Median time to first on-study skeletal-related event was 20·7 months (95% CI 18·8–24·9) with denosumab compared with 17·1 months (15·0–19·4) with zoledronic acid (hazard ratio 0·82, 95% CI 0·71–0·95; p=0·0002 for non-inferiority; p=0·008 for superiority). Adverse events were recorded in 916 patients (97%) on denosumab and 918 patients (97%) on zoledronic acid, and serious adverse events were recorded in 594 patients (63%) on denosumab and 568 patients (60%) on zoledronic acid. More events of hypocalcaemia occurred in the denosumab group (121 [13%]) than in the zoledronic acid group (55 [6%]; p<0·0001). Osteonecrosis of the jaw occurred infrequently (22 [2%] *vs* 12 [1%]; p=0·09).

Interpretation Denosumab was better than zoledronic acid for prevention of skeletal-related events, and potentially represents a novel treatment option in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer.

ESTUDIO 103
The Lancet
Febrero 2011

Time to First On-Study SRE



Fizazi K. et al. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl. ASCO 2010). Abstract LBA4507 and Oral Presentation

CONCLUSIONES

- Denosumab ha mostrado ser superior a zoledrónico en los estudios fase III con superioridad estadística en la prevención, retraso o incidencia del desarrollo de ERES
- Radium-223 retrasa el desarrollo de EREs y aumenta la supervivencia en pacientes con sólo metástasis óseas sintomáticas (cáncer próstata).

F . Tratamientos en investigación

(1) Otros agentes hormonales
(2) Inmunoterapia de futuro

Agentes hormonales en CPRC

Uso aprobado

- Abiraterona
  - COU-AA-301
  - COU-AA-302
  - Estudios en marcha
- Enzalutamida
  - Affirm
  - Prevail (esmo 15)
  - Estudios en marcha
- Combinaciones/secuencias

En estudio

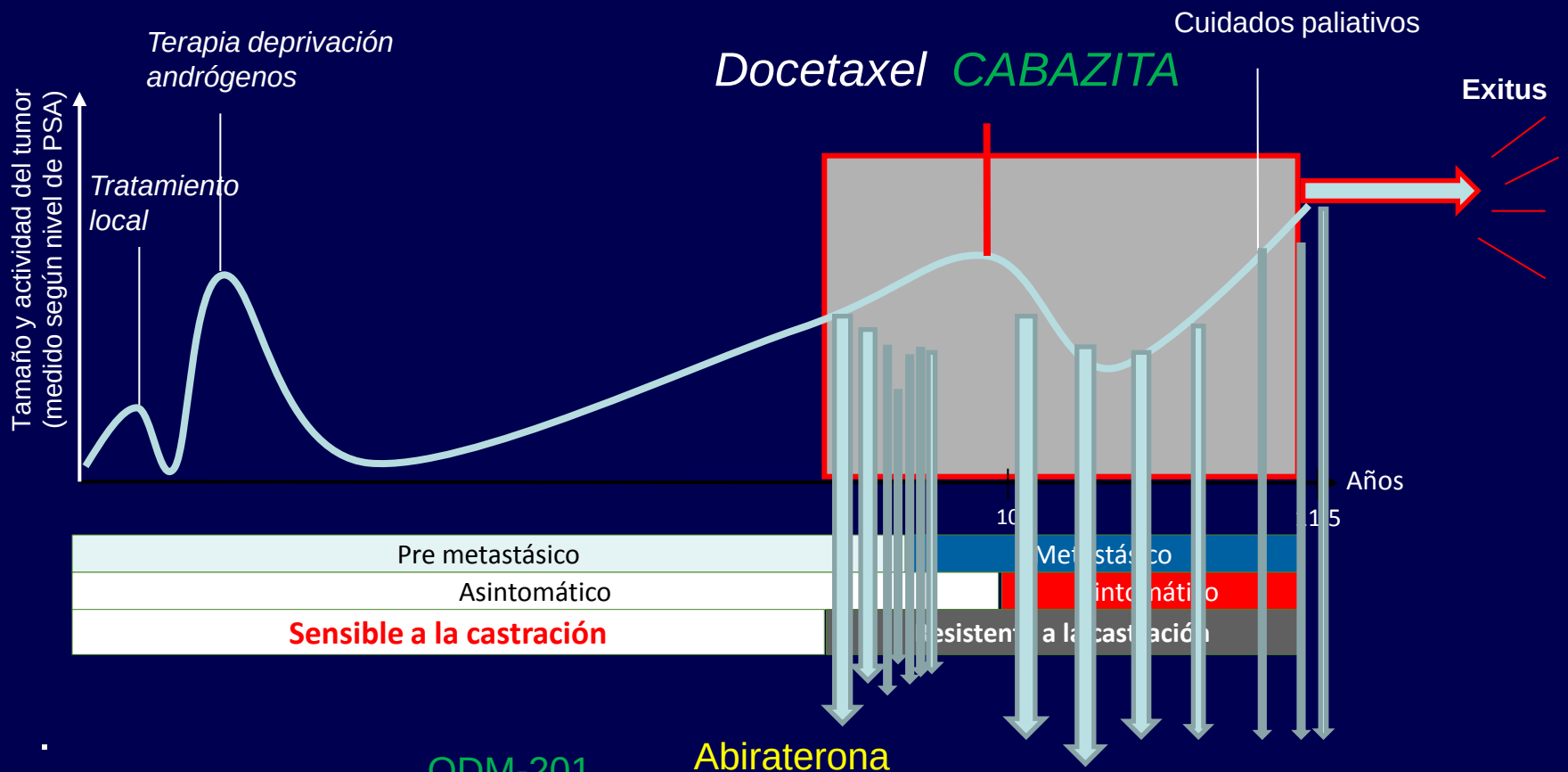
- ~~Orteronel (TAK-700)~~

- Galeterone (TOK-001)
- ARN-509
- ODM-201

Nuevos fármacos inmunoterápicos

- Ipilimumab en preQT
- Prostvac + GM
- Prosvac + enzalutamida
- Sipuleucel + enzalutamida

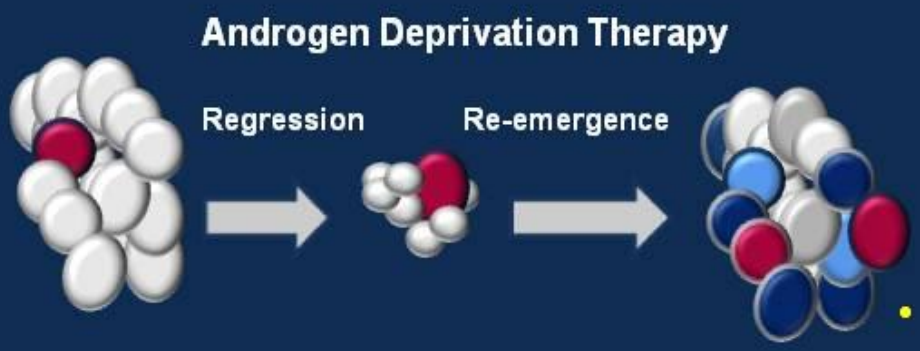
Historia Natural del Cáncer de Próstata



G . ¿Es útil emplear la QT precozmente?

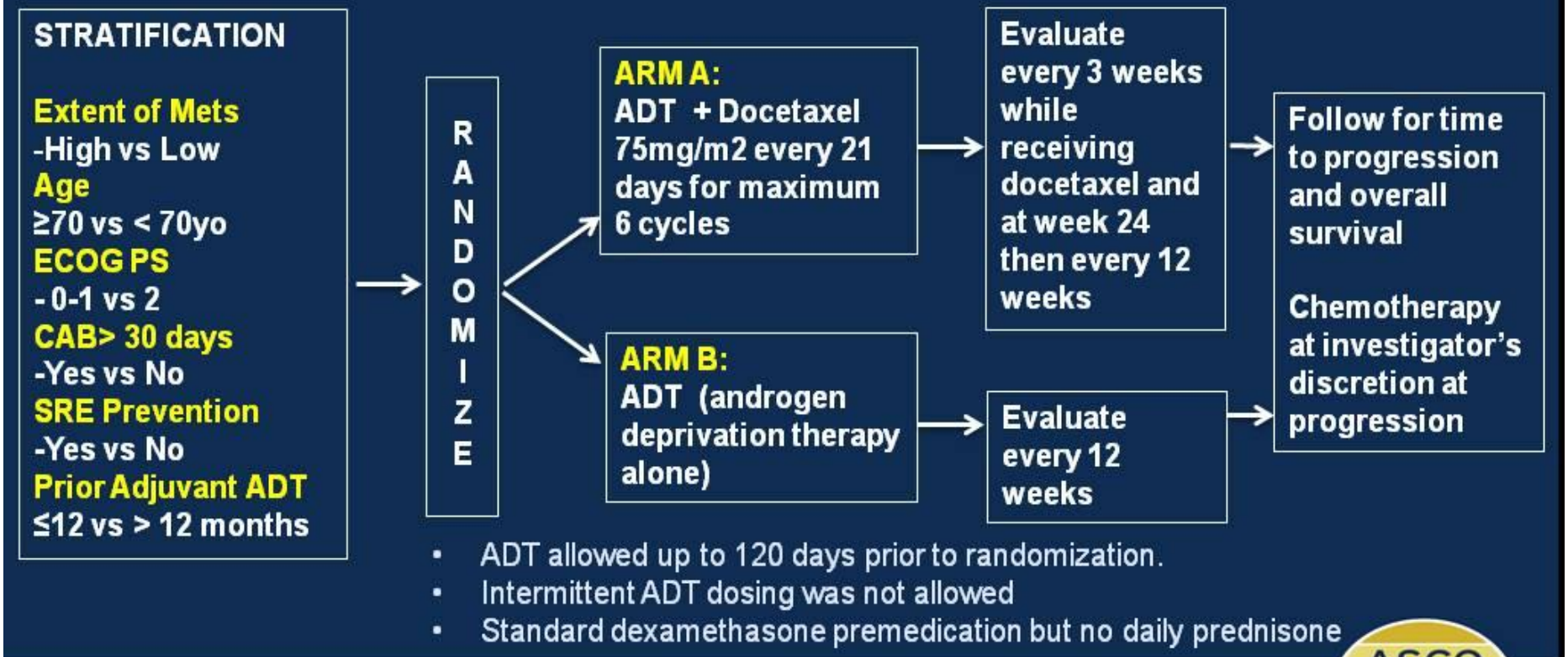
(1) Docetaxel en pacientes sin resistencia a la castración (Estudios CHAARTED y STAMPIDE)

Early Chemo+ADT: A debate in one slide – a need for randomized phase 3 trial



- **Pro**
  - Attack de-novo testosterone independent clones early - allow ADT to keep PrCa in remission longer
  - Some patients at the time of progression are too frail for chemo.
- **Con**
  - ADT will take cells out of cycle and be less responsive to cytotoxics
  - Some patients respond for a long time and never need chemotherapy

E3805 – CHAARTED Treatment



- ADT allowed up to 120 days prior to randomization.
- Intermittent ADT dosing was not allowed
- Standard dexamethasone premedication but no daily prednisone

Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT: ASCO 50th ANNUAL MEETING SCIENCE & SOCIETY

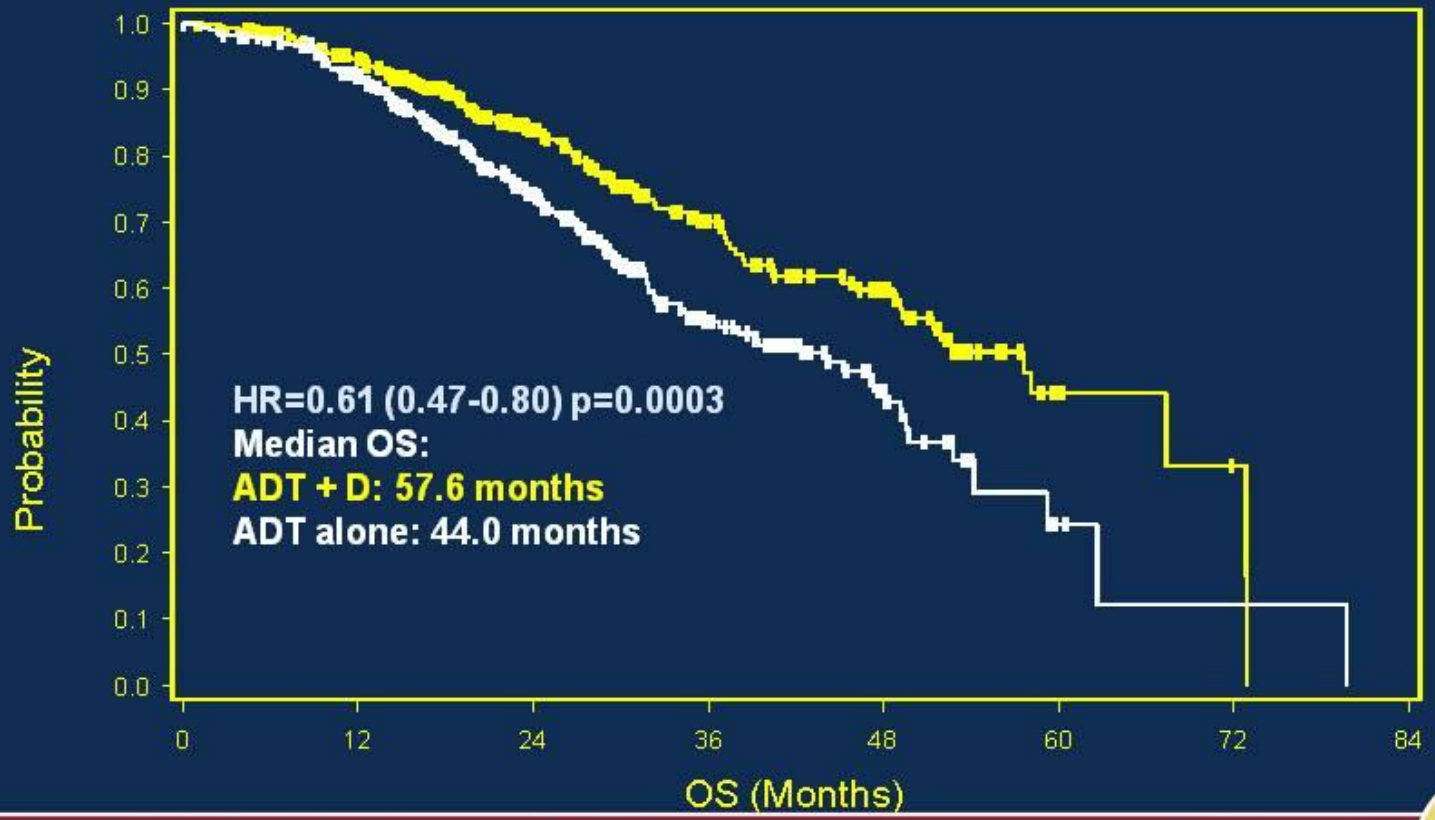
High volume disease

- ≥4 bone lesions *and*
- ≥1 lesion in any bony structure beyond the spine/pelvis

OR

- visceral disease

Primary endpoint: Overall survival



Presented by: Christopher J. Sweeney, MBBS

PRESENTED AT: ASCO 50th ANNUAL MEETING SCIENCE & SOCIETY

Presented By Christopher Sweeney at 2014 ASCO Annual Meeting

STAMPEDE: Docetaxel Significantly Improves Survival in Men With Hormone-Naive Prostate Cancer

CCO Independent Conference Highlights of the 2015 ASCO Annual Meeting*

May 29 - June 2, 2015

*CCO is an independent medical education company that provides state-of-the-art medical information to healthcare professionals through conference coverage and other educational programs.

This program is supported by educational grants from AstraZeneca, Bayer, Celgene Corporation, Genentech, Incyte, and Novartis.

CLINICAL CARE OPTIONS®
ONCOLOGY

STAMPEDE: Study Design

- Randomized, controlled, multiarm, multistage trial

Stratified by age, WHO stage, metastases, previous treatments, center, use of NSAIDS or aspirin

WHO stage 0-2 pts with prostate cancer who have never received hormone therapy, fitting criteria based on stage of disease (N = 2962)

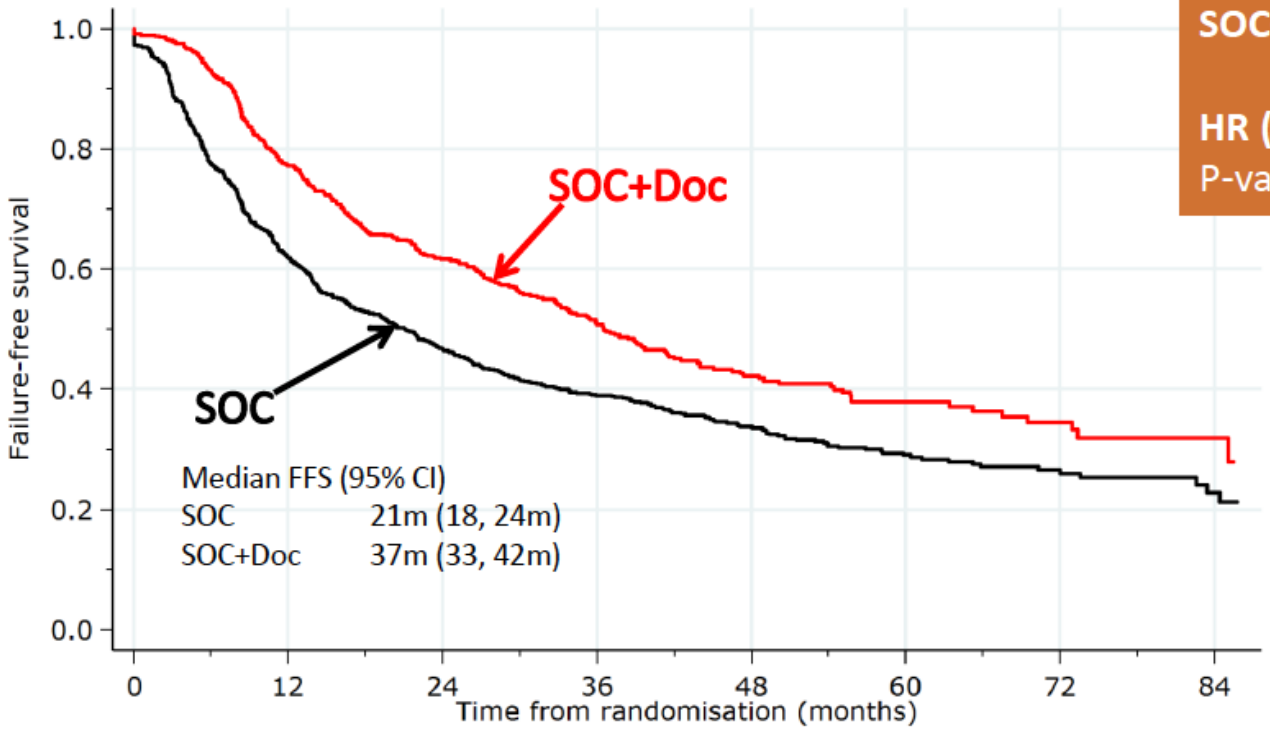
- SOC (n = 1184)
- SOC + Zoledronic Acid (n = 593)
- SOC + Docetaxel (n = 592)
- SOC + Zoledronic Acid + Docetaxel (n = 593)

Dosage:
- SOC: ADT ± RT
- Zoledronic acid: 4 mg q3w to 18 wks, then q4w to 2 yrs
- Docetaxel: 75 mg/m^2 q3w for 6 cycles + prednisolone 10 mg QD

- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: FFS (PSA, local, or lymph node failure; distant metastases; prostate cancer death), toxicity, QoL, skeletal events, cost-effectiveness

James ND, et al. ASCO 2015. Abstract 5001.

Docetaxel: Failure-free survival



Group At risk (events)															
SOC	1184	(446)	713	(173)	488	(70)	287	(31)	161	(19)	84	(6)	45	(4)	17
SOC+Doc	592	(131)	441	(88)	318	(48)	184	(27)	105	(9)	56	(4)	29	(2)	11

SOC	**750 FFS events**
SOC+Doc	**371 FFS events**
HR (95%CI)	**0.62** (0.54, 0.70)
P-value	**<0.0000000001***

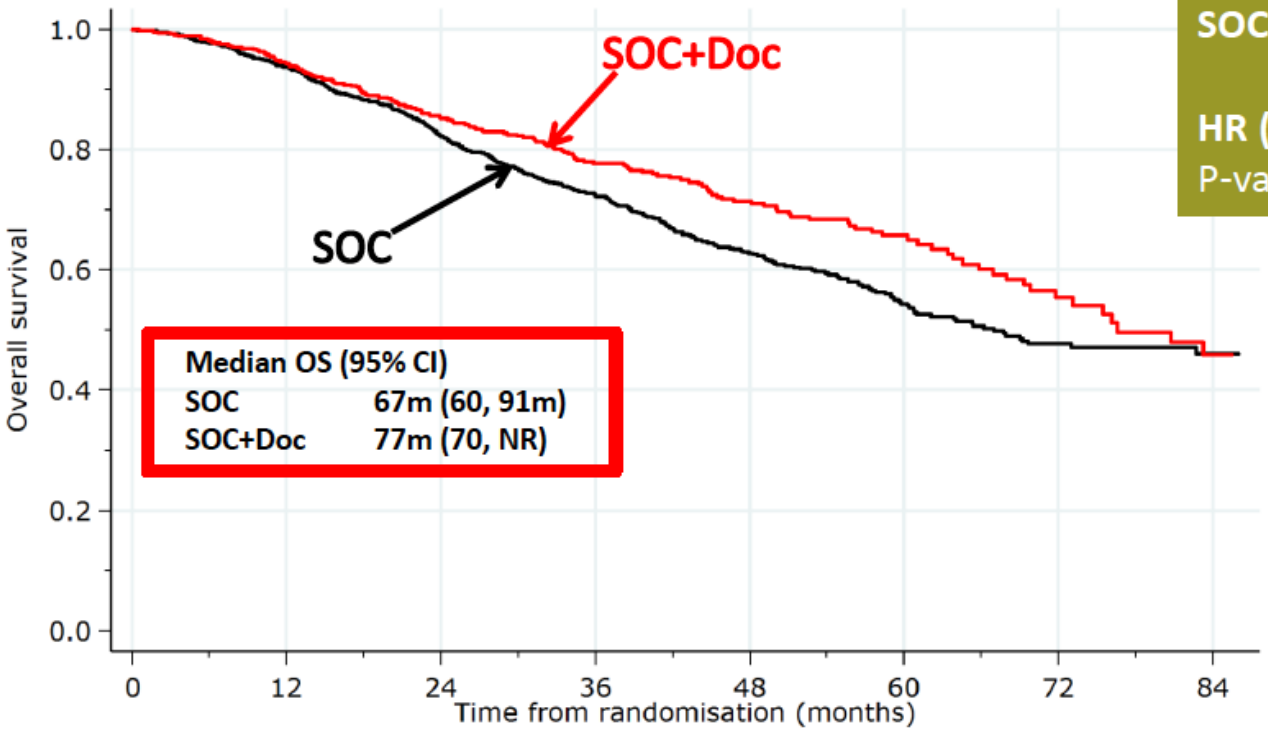
Non-PH p-value 0.0002

Restricted mean FFS time

SOC	35.3m
SOC+Doc	44.4m
Diff (95%CI)	9.1m (6.3, 11.9m)

*exact p-value 0.0000000000002014

Docetaxel: Survival



SOC	**405 deaths**
SOC+Doc	**165 deaths**
HR (95%CI)	**0.76** (0.63, 0.91)
P-value	**0.003**

Non-PH p-value 0.51

Group
At risk (events)

SOC	1184	(73)	1092	(130)	860	(89)	521	(59)	310	(33)	156	(17)	81	(2)	36
SOC+Doc	592	(33)	545	(51)	437	(32)	283	(19)	180	(12)	91	(12)	48	(6)	18

Restricted mean OS time

SOC	58.8m
SOC+Doc	63.4m
Diff (95%CI)	4.6m (1.8, 7.3m)

Conclusions

- Docetaxel improves survival for hormone-naive prostate cancer
- Zoledronic acid does not improve survival
- Adding both improves survival but offers no obvious benefit over adding just docetaxel
- Multi-arm, multi-stage trials are practicable and efficient
- Docetaxel should be:

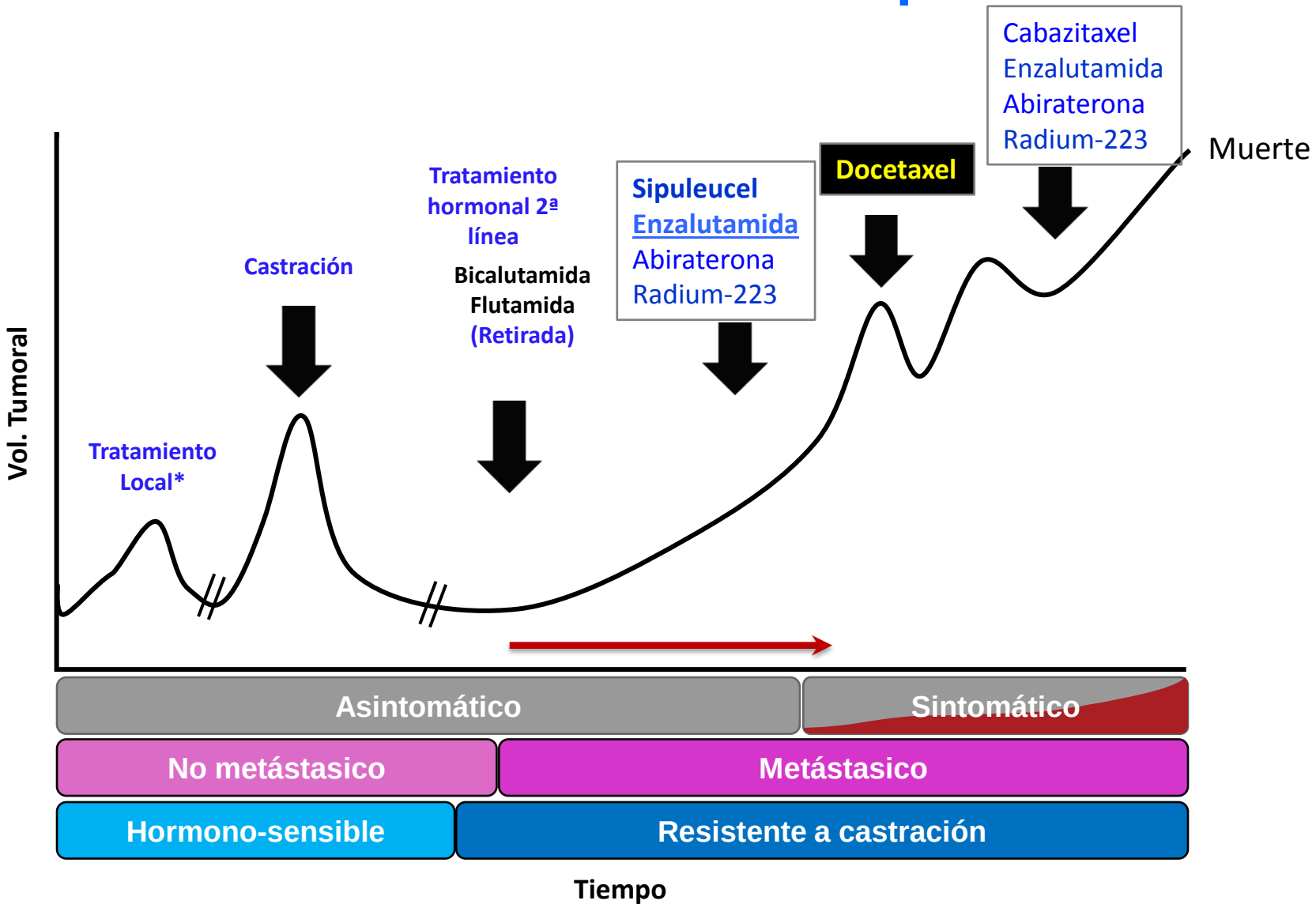
  → Considered for routine practice in suitable men with newly-diagnosed metastatic disease

  → Considered for selected men with high-risk non-metastatic disease in view of substantial prolongation of failure-free survival

H . Tratamientos en los diferentes escenarios clínicos

(1) Elección del agente adecuado
(2) Combinación y secuencia de de tratamientos

Evolución cáncer de próstata

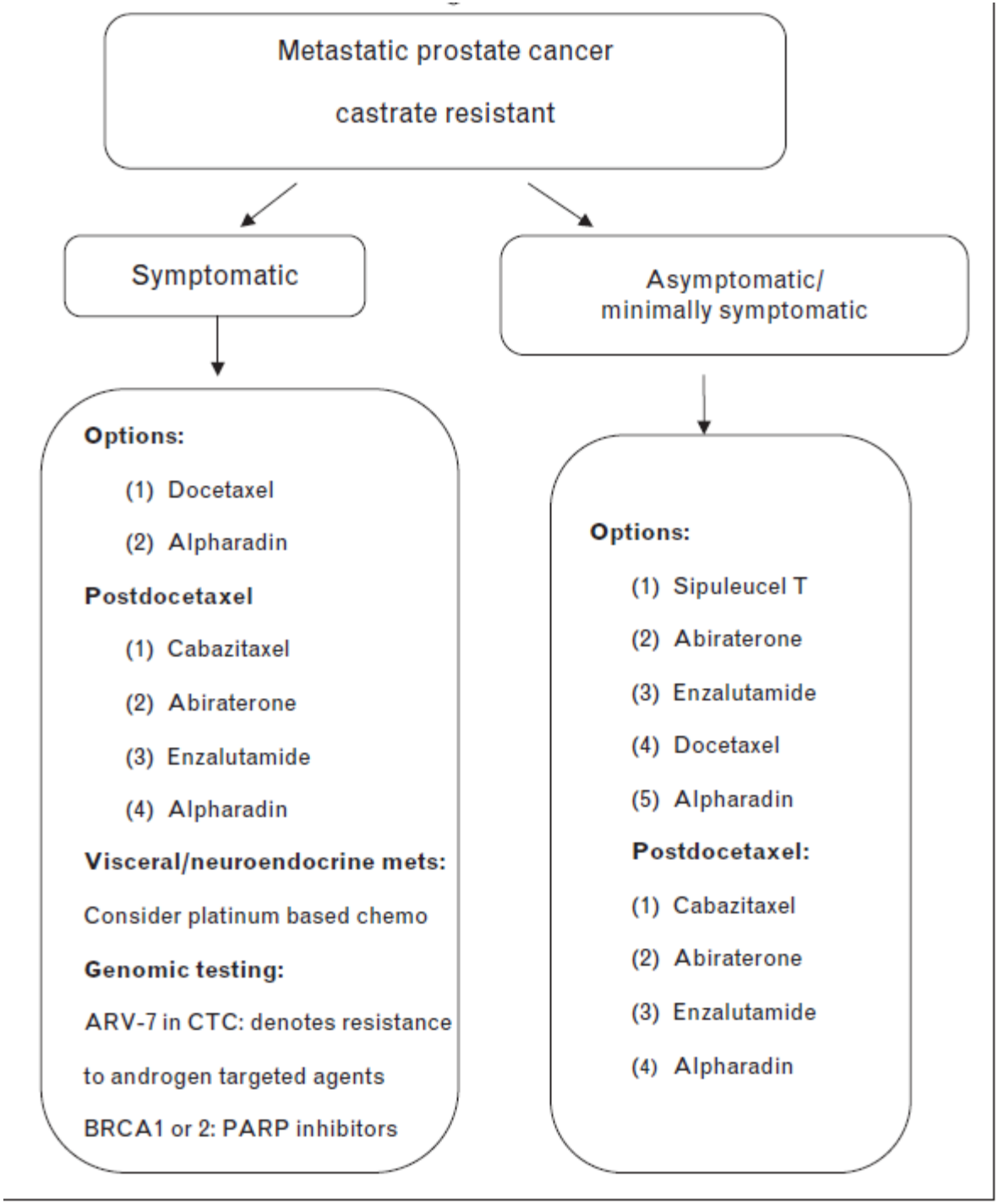


Cuestiones abiertas en el CPRC

¿Cuál es el mejor agente en cada contexto de la enfermedad?

¿Hay datos para una secuencia de tratamientos?

¿Es posible combinar tratamientos?



Diferentes opciones
Terapéuticas
en el CPRC

Current Opinion 2015, may

Tratamiento del CPRC

¿Qué elegir?

Elección y secuencia terapéutica en el CPRC

- ¿Qué agente o secuencia de agentes es la adecuada?

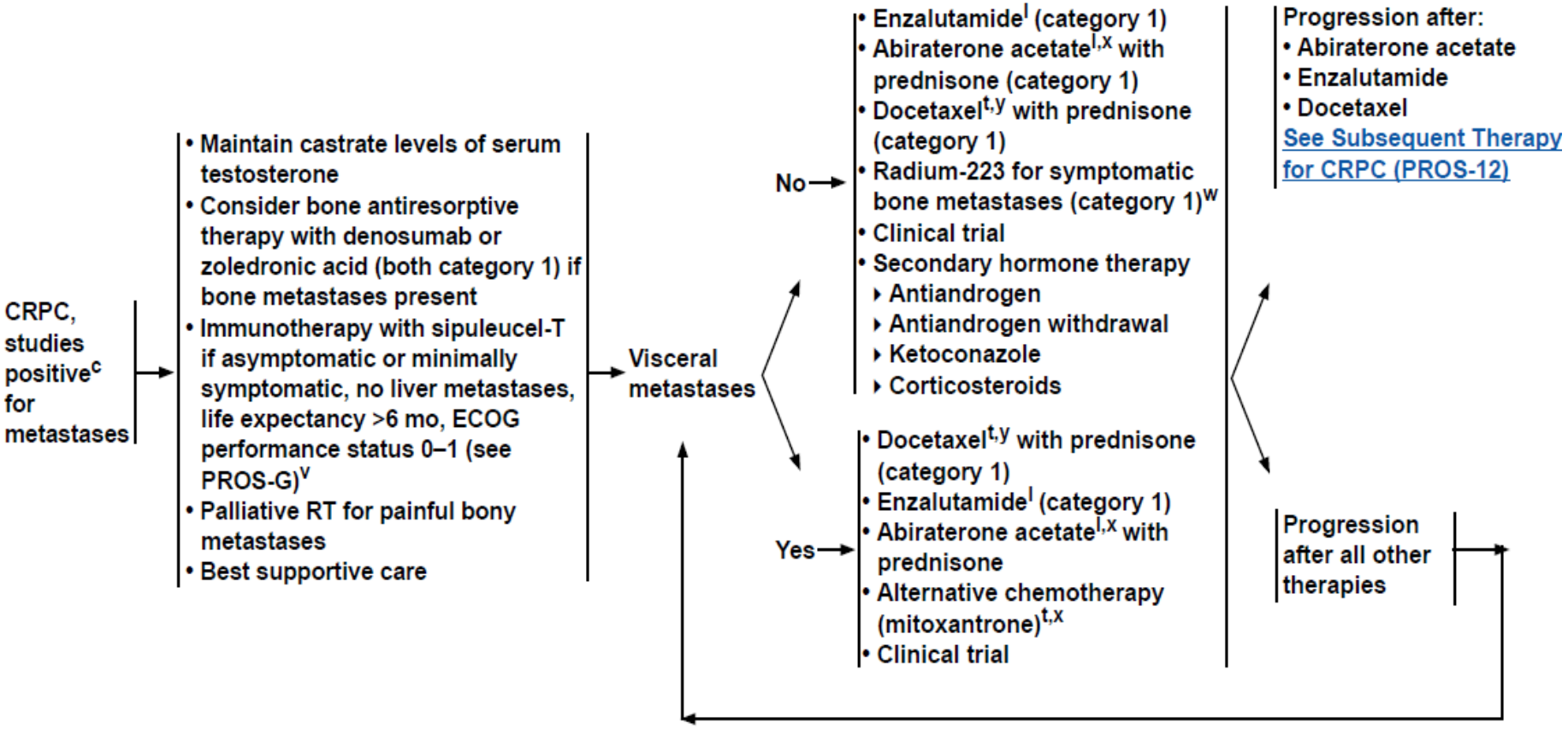
NO EVIDENCIA 1

- En la práctica, la elección del agente depende de la situación clínica del paciente con CPRC
- Podemos dividir a los pacientes en
  - Sin quimioterapia
    - Asintomáticos
    - Mínimamente sintomáticos con progresión sintomática
    - Sintomáticos
  - Situación post-docetaxel

J El-Amm, et al. Ther Adv Med Oncol 2013; 5 (1):25-40l.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2015
Prostate Cancer



CPRC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 29, 2010 VOL. 363 NO. 5

Sipuleucel-T Immunotherapy fo
Prostate Can

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore,
David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna
Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M
for the IMPACT Study Inves

THE LANCET
Volume 376, Issue 9747, 2 October 2010–8 October 2010, Page 1117

Prednisone plus cabazitaxel or mito
castration-resistant prostate cance
docetaxel treatment: a randomised

Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hanse
Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sc

Summary

Background Cabazitaxel is a novel tubulin-binding taxane drug
cancers. We aimed to compare the efficacy and safety of cabazita
plus prednisone in men with metastatic castration-resistant
docetaxel-based treatment.

The NEW ENGLAND JOURNAL

ORIGINAL ARTIC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 26, 2011 VOL. 364 NO. 21

ic Prostate Cancer

M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D.,
B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D.,
Stephen Harland, M.D.,
., Helen Patterson, M.D.,
Susan L. Ellard, M.D.,
Efstathiou, M.D., Ph.D.,
M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D.,
-AA-301 Investigators*

DICINE

state Cancer
herapy

ID
DICINE

Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D. Kurt Miller, M.D., Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S., Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

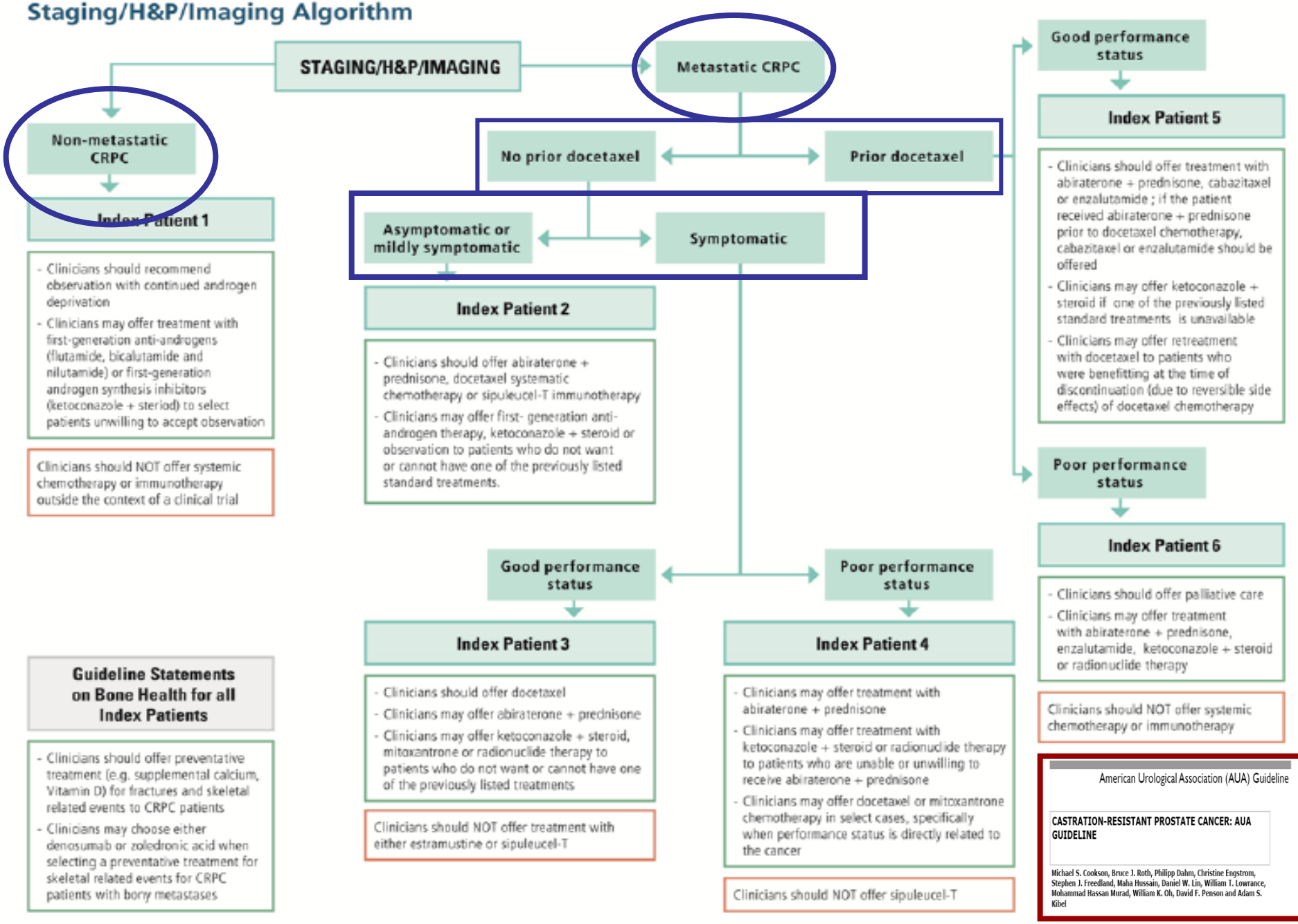
ORIGINAL ARTICLE

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor for the ALSYMPCA Investigators

N Engl J Med 2013; 369:213-223 | July 18, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

Staging/H&P/Imaging Algorithm



American Urological Association (AUA) Guidelines
Castration-Resistant Prostate Cancer AUA Guideline

- CRPC no metastásico asintomático
- mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, sin quimioterapia previa con docetaxel
- mCRPC sintomático, con buen estado general y sin quimioterapia previa docetaxel.
- mCRPC sintomático con mal estado general y sin quimioterapia previa con docetaxel
- mCRPC sintomático, con buen estado general y con quimioterapia previa docetaxel
- mCRPC sintomático, con mal estado general y con quimioterapia previa docetaxel.

American Urological Association (AUA) Guidelines
Castration-Resistant Prostate Cancer AUA Guideline

- CRPC no metastásico asintomático
- mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, sin quimioterapia previa con docetaxel
- mCRPC sintomático, con buen estado general y sin quimioterapia previa docetaxel.
- mCRPC sintomático con mal estado general y sin quimioterapia previa con docetaxel
- mCRPC sintomático, con buen estado general y con quimioterapia previa docetaxel
- mCRPC sintomático, con mal estado general y con quimioterapia previa docetaxel.

American Urological Association (AUA) Guidelines
Castration-Resistant Prostate Cancer AUA Guideline

- CRPC no metastásico asintomático
- mCRPC asintomático o mínimamente sintomático, sin quimioterapia previa con docetaxel
- mCRPC sintomático, con buen estado general y sin quimioterapia previa docetaxel.
- mCRPC sintomático con mal estado general y sin quimioterapia previa con docetaxel
- mCRPC sintomático, con buen estado general y con quimioterapia previa docetaxel
- mCRPC sintomático, con mal estado general y con quimioterapia previa docetaxel.

(1) CPRCm asintomáticos u oligosintomátivos sin QT previa

- **Sipuleucel-T**:

  no impacto en SLP ni en PSA (alternativas en estudio: PROSTVAC)

- **Abiraterona** :

- COU-AA-302 (posible mejor nicho)

- **Enzalutamida** (resultado ensayo PREVAIL)

.1 Kantoff PW, et al. N Engl J Med. 2010;363:411-422.
2. Tannock IF, et al. N Engl J Med. 2004;351:1502-1512.
3. de Bono JS, et al. Lancet. 2010;376:1147-1154.
4. de Bono J, et al. N Engl J Med. 2011;364:1995-2005
5. Paker C, et al N Engl J Med. 2013; 369:213-23
6. Scher HI, et al. N Engl J Med. 2012; 367:1187-97

(2) CPRCm Sintomáticos sin QT previa

- **Docetaxel** : de elección (estudio TAX-327)
- Abiraterona (en *unfit* para docetaxel, NCCN 2013)
- **Radium 223** *(sólo metástasis óseas)*

- **Ensayos clínicos** en primera línea
- (Cabazitaxel[FIRSTANA], docetaxel + custirsen, etc)

Paker C, et al N Engl J Med. 2013; 369:213-23
Tannock I et al. N Engl J Med 2004, 351 (15): 1502-1512, 2004

(3) CPRCm QT previa

- **Cabazitaxel**
- **Abiraterona**
- **Enzalutamida**
- **Radium 223** *(sólo metástasis óseas)*

- **Ensayos clínicos**

Paker C, et al N Engl J Med. 2013; 369:213-23
Tannock I et al. N Engl J Med 2004, 351 (15): 1502-1512, 2004

CPRC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 29, 2010 VOL. 363 NO. 5

Sipuleucel-T Immunotherapy fo
Prostate Can

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore,
David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna
Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M
for the IMPACT Study Inves

THE LANCET
Volume 376, Issue 9747, 2 October 2010–8 October 2010, Page 1147

Prednisone plus cabazitaxel or mito
castration-resistant prostate cance
docetaxel treatment: a randomised

Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hanse
Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sc

Summary

Background Cabazitaxel is a novel tubulin-binding taxane drug
cancers. We aimed to compare the efficacy and safety of cabazita
plus prednisone in men with metastatic castration-resistant
docetaxel-based treatment.

ORIGINAL ARTIC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 26, 2011 VOL. 364 NO. 21

ic Prostate Cancer

M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D.,
B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D.,
Stephen Harland, M.D.,
., Helen Patterson, M.D.,
Susan L. Ellard, M.D.,
Efstathiou, M.D., Ph.D.,
M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D.,
-AA-301 Investigators*

DICINE

state Cancer
herapy

ID
DICINE

Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D.,
Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D. Kurt Miller, M.D.,
Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim N. Chi, M.D.,
Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D.,
Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D.,
John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S.,
Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D.,
for the AFFIRM Investigators*

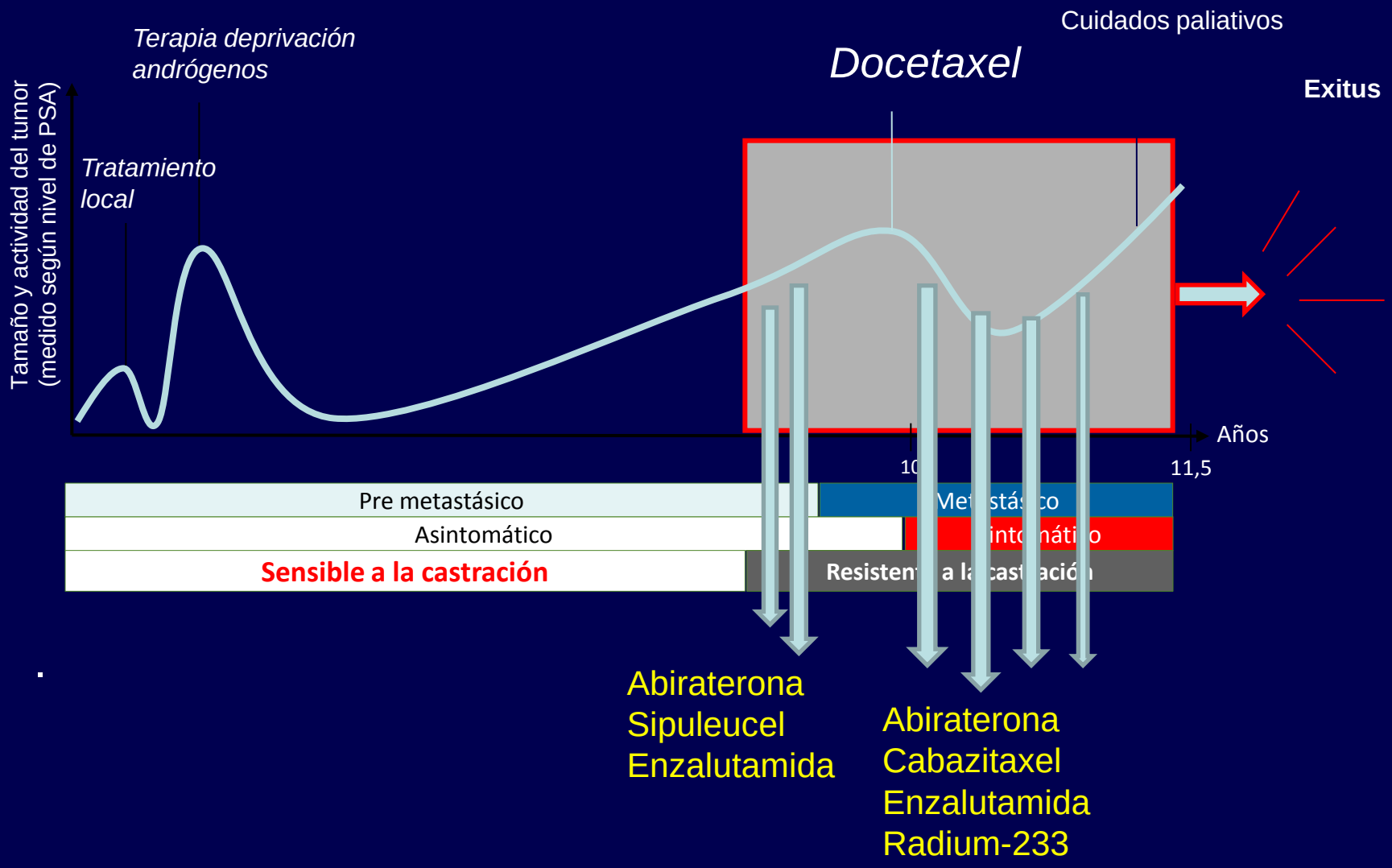
ORIGINAL ARTICLE

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor for the ALSYMPCA Investigators

N Engl J Med 2013; 369:213-223 | July 18, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

Historia Natural del Cáncer de Próstata



¿SECUENCIAS TERAPÉUTICAS?

Treatment sequencing in mCRPC

Treatment and line of treatment	*PSA≥50 decline (%)*	*PSA≥50 % decline confirmed (%)*	*Best PSA response is no response (%)*	*Median treatment duration (month) (%)*	*RECIST response rate (%)*	*Radiographic PFS median (month)*	*Median PSA progression (months)*	*Phase*
First-line DOC[1]	NR	45	NR	6.6	12	NR	NR	III
First-line DOC[11]	57	NR	14	NR	NR	NR	NR	II
First-line ABI[8]	62	NR	NR	NR	36	16.8	11.1	III
First-line ABI[28]	79	67	10	14.5	69	NR	16.3	II
First-line ENZ[17]	62	NR	11	NR	36	NR	9.4	I/II
Second-line AB[4] (post-DOC)	NR	29	NR	8.0	14	5.6	10.2	III
Second-line ABI[22] (post-DOC)	51	45	11	5.5	27	NR	5.6	II
Second-line ENZ[5] (post-DOC)	NR	54	NR	8.3	29	8.3	8.3	III
Second-line ENZ[17] (post-DOC)	51	NR	17	NR	12	6.7	6.2	I/II
Second-line CBZ[3] (post-DOC)	NR	39	NR	4.1	14	NR	6.4	III
Second-line CBZ[14] (post-DOC)	52	NR	8	4.9	NR	NR	6.1	Retro
Second-line DOC[10] (post-ABI)	26	NR	37	4.1	11	NR	4.6	Retro
Third-line ABI[20] (post-DOC and post-ENZ)	8	NR	63	3.0	8	NR	2.7	Retro
Third-line ABI[21] (post-DOC and post-ENZ)	3	NR	78	3.0	0	NR	NR	Retro
Third-line ABI[14] (post-DOC and post-CBZ)	17	NR	28	3.8	NR	NR	2.7	Retro
Third-line ENZ[16] (post-DOC and post-ABI)	29	NR	49	4.9	3	NR	NR	Retro
Third-line ENZ[18] (post-DOC and post-ABI)	23	13	56	2.9	4	NR	2.7	Retro
Third-line CBZ[14] (post-DOC and post-ABI)	32	NR	22	2.8	NR	NR	4.1	Retro
Third-line CBZ[13] (post-DOC and post-ABI)	49	NR	NR	4.1	20	NR	NR	Retro
Third-line CBZ[15] (post-DOC and post-ABI)	30	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Retro

Sartor O & Gillessen S. Asian J Androl 2014;16(3):426-31

Aún otras cuestiones abiertas en el tratamiento del CPRC

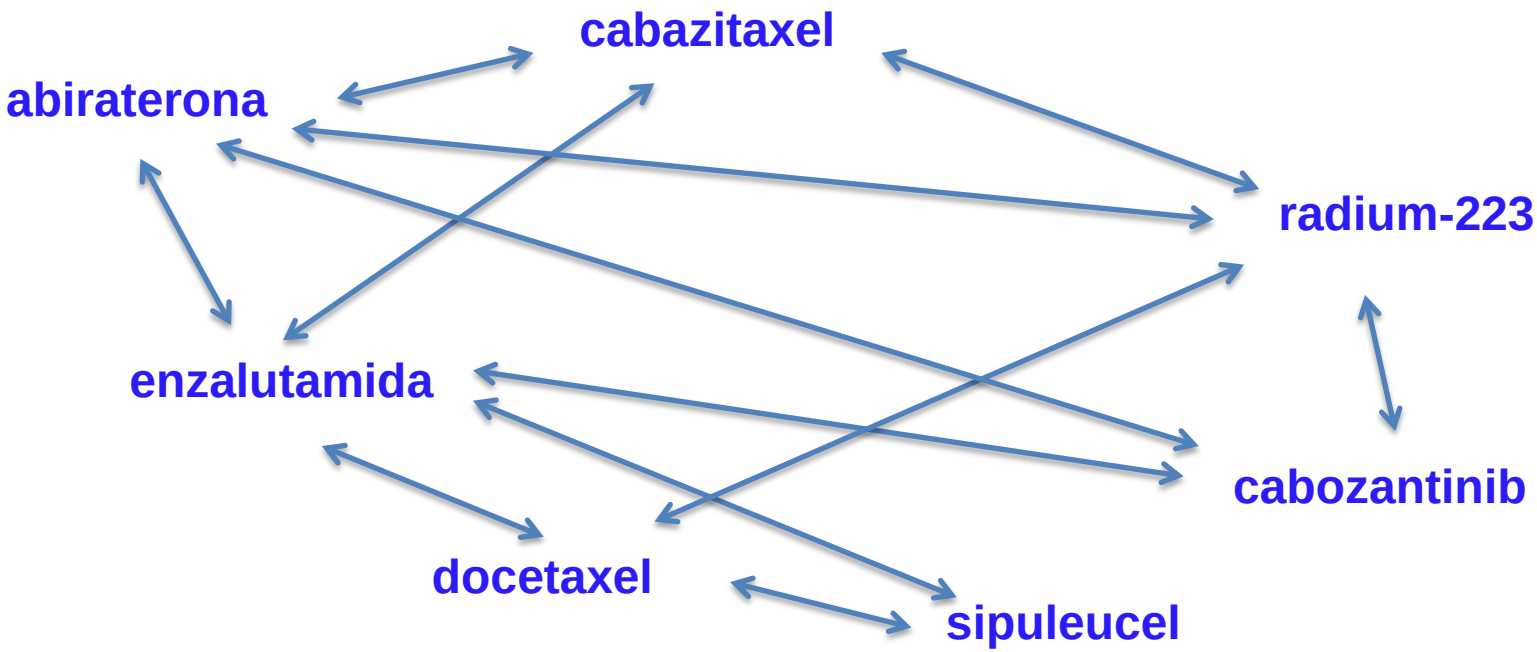
- Combinaciones en estudio
  - Abiraterona + enzalutamida *(Alliance 31201, pre QT)*
  - Abiraterona + cabazitaxel *(ClinicalTrial.gov NCT 01511536)*
  - Abiraterona + radium-223 *(BAY15396)*
  - Abiraterona + sipuleucel T (secuencial vs combinación) NCT01487863
  - Abiraterona + ipilimumab (NCT01688492(

¿SECUENCIAS TERAPÉUTICAS?
¿COMBINACIONES TERAPÉUTICAS?

No existe de elección ninguna **secuencia** mejor que otra

No existe una **combinación** de elección con estos fármacos

Estudios clínicos en mCPRC



CPRC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 29, 2010 VOL. 363 NO. 5

Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Canc

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M for the IMPACT Study Inves

THE LANCET

Volume 376, Issue 9747, 2 October 2010–8 October 2010, Page 1117

Prednisone plus cabazitaxel or mitc castration-resistant prostate cance docetaxel treatment: a randomised

Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hanse Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sc

Summary

Background Cabazitaxel is a novel tubulin-binding taxane drug cancers. We aimed to compare the efficacy and safety of cabazita plus prednisone in men with metastatic castration-resistant p docetaxel-based treatment.

The NEW ENGLAND JOURNAL

ORIGINAL ARTIC

Increased Survival with in Prostate Cancer after Chemotherapy

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D. Kurt Miller, M.D., Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S., Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 26, 2011 VOL. 364 NO. 21

Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer

M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D., Stephen Harland, M.D., ., Helen Patterson, M.D., Susan L. Ellard, M.D., Efstathiou, M.D., Ph.D., M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D., -AA-301 Investigators*

DICINE

state Cancer herapy

ID DICINE

HOME | ARTICLES & MULTIMEDIA | ISSUES | SPECIALTIES & TOPICS | FOR AUTHORS | CME

ORIGINAL ARTICLE

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor for the ALSYMPCA Investigators

N Engl J Med 2013; 369:213-223 | July 18, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

Consideraciones en el cambio de tratamiento : algunas claves

NO debe basarse únicamente en el aumento aislado de PSA; debe incluir PSA DT, presencia de dolor, deterioro clínico, progresión radiológica, etc.

Permitir un tiempo terapéutico razonable, no suspender un tratamiento prematuramente

Distinguir entre progresión ósea y *bone-flare*

Considerar que hay drogas que NO ALTERAN el PSA como sipuleucel, cabozantinib, Radium-223, etc

4. Conclusiones y comentarios finales

(1) Presente
(2) Futuro

CONCLUSIONES (1)

- CPRC: enfermedad incurable aunque cronificable
- 6 nuevos fármacos aprobados en esta enfermedad y numerosos en investigación
- Los nuevos tratamientos desarrollados en el CPRC han conseguido un aumento de la supervivencia con toxicidad muy asumible

CONCLUSIONES (2)

- Desconocemos tanto la mejor secuencia terapéutica como la posible combinación de estos agentes

- Precisamos conocer biomarcadores de respuesta de los distintos agentes y sus mecanismos de resistencia para seleccionar los tratamientos

- El uso precoz de QT en la enfermedad hormonosensible mejora el curso de la enfermedad en determinados pacientes

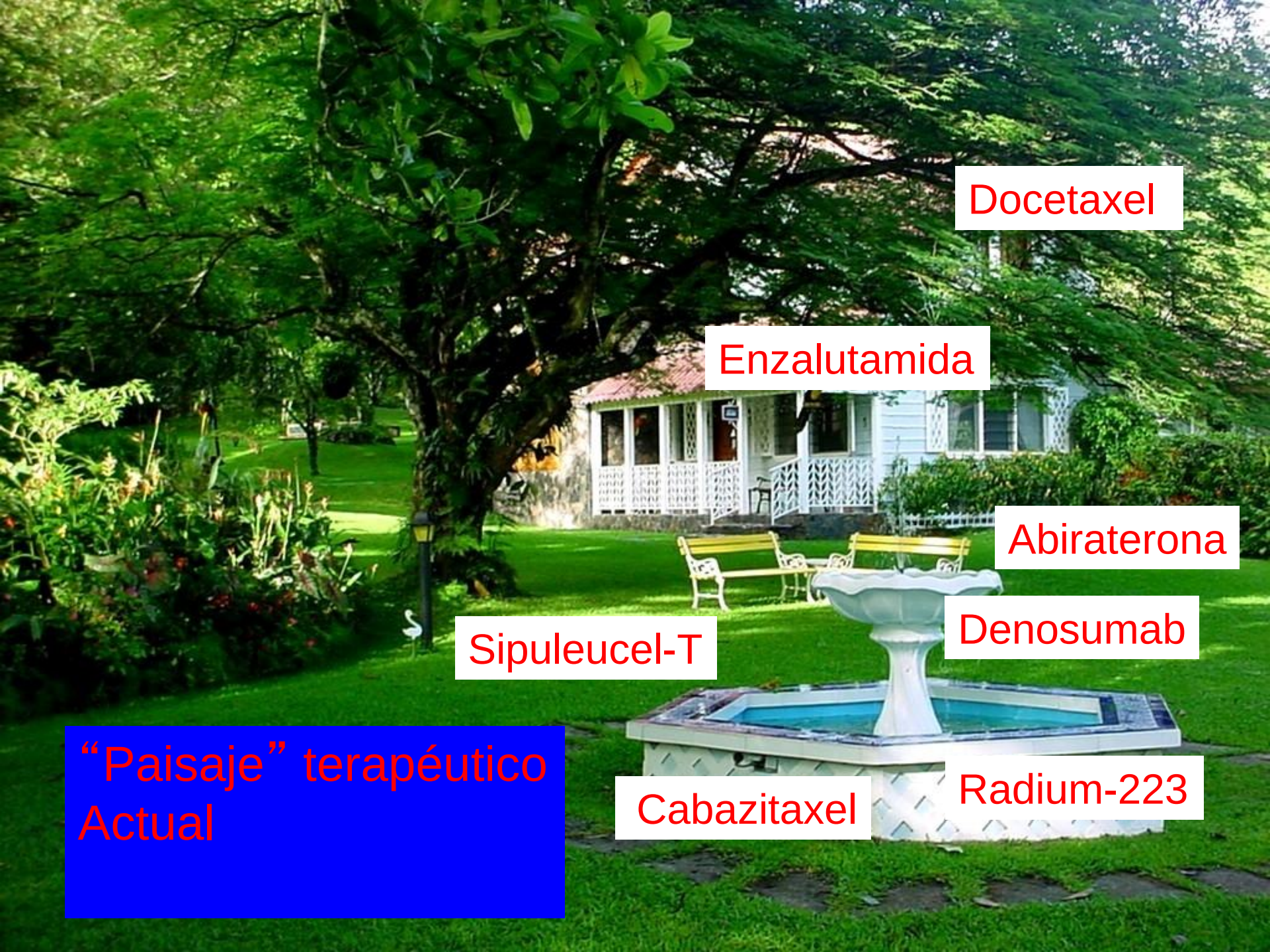
CONCLUSIONES (3)

- **La** situación clínica del paciente nos ayuda en la elección del tratamiento
- Necesidad de un seguimiento estrecho de los pacientes
- Continúa la investigación para intentar cronificar aún más la enfermedad.

- MEJOR EVOLUCIÓN SI UTILIZAMOS

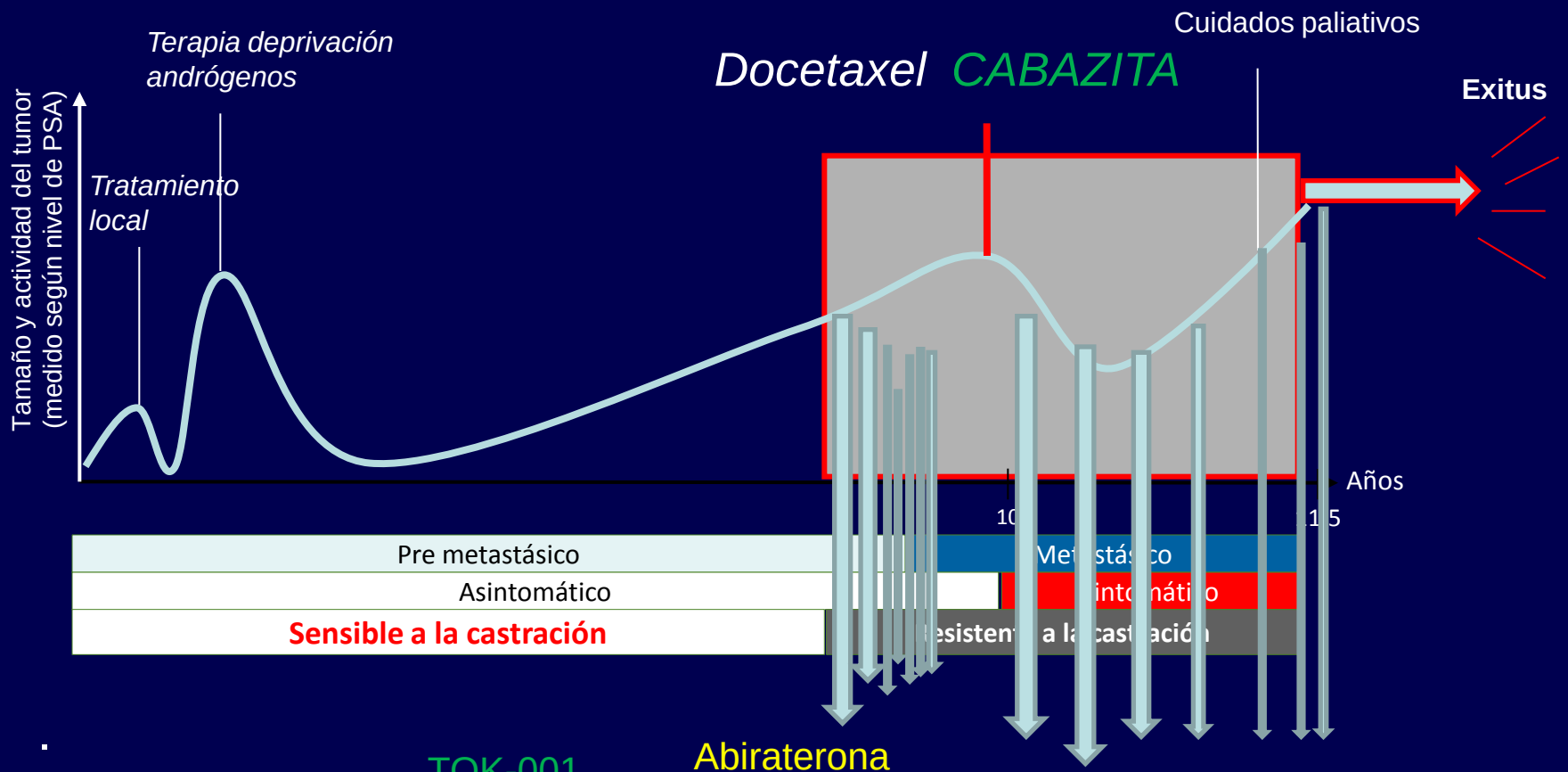
  EL MAYOR NÚMERO DE DROGAS POSIBLE

Opciones terapéuticas hasta 2004



“Paisaje” terapéutico Actual

Historia Natural del Cáncer de Próstata



Retos para el fututo

- P E R S O N A L I Z A R el tratamiento
  - "combatir un defecto molecular específico tumoral con su diana terapéutica"
  - fármaco adecuado, a la dosis necesaria, en el momento oportuno, y con el máximo beneficio y menor toxicidad

Pérdida de PTEN, BRCA, CTC, splice variants ARV7, gen de Fusión TMPRSS2:ERG, etc

CPRC

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 JULY 29, 2010 VOL. 363 NO. 5

Sipuleucel-T Immunotherapy for Castrati… Prostate Cancer

Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Higano, M.D., Neal D. Shore, M.D., E. Roy Berger, M.D., Eric… David F. Penson, M.D., Charles H. Redfern, M.D., Anna C. Ferrari, M.D., Robert Dreicer… Robert B. Sims, M.D., Yi Xu, Ph.D., Mark W. Frohlich, M.D., and Paul F. Schellhammer, for the IMPACT Study Investigators*

THE LANCET
Volume 376, Issue 9747, 2 October 2010–8 October 2010, Page 1117

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for m… castration-resistant prostate cancer progressing a… docetaxel treatment: a randomised open-label tria…

Johann Sebastian de Bono, Stephane Oudard, Mustafa Ozguroglu, Steinbjørn Hansen, Jean-Pascal Machiels, Ivo Kocak, C… Istvan Bodrogi, Mary J Mackenzie, Liji Shen, Martin Roessner, Sunil Gupta, A Oliver Sartor, for the TROPIC Investigators

Summary

Background Cabazitaxel is a novel tubulin-binding taxane drug with antitumour activity i… cancers. We aimed to compare the efficacy and safety of cabazitaxel plus prednisone with th… plus prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer with progr… docetaxel-based treatment.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D. Kurt Miller, M.D., Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S., Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

CRITERIOS MOLECULARES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 MAY 26, 2011 VOL. 364 NO. 21

…ncreased Survival in Metastatic Prostate Cancer

…Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., …D., Kim N. Chi, M.D., Robert J. Jones, M.D., Oscar B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D., …Staffurth, M.D., Paul Mainwaring, M.D., M.B., B.S., Stephen Harland, M.D., …omas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Tina Cheng, M.D., Helen Patterson, M.D., …D., Charles J. Ryan, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Susan L. Ellard, M.D., …., Mansoor Saleh, M.D., Mark Scholz, M.D., Eleni Efstathiou, M.D., Ph.D., …nchini, M.D., Yohann Loriot, M.D., Nicole Chieffo, M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D., …D., Ph.D., and Howard I. Scher, M.D., for the COU-AA-301 Investigators*

…NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

…e in Metastatic Prostate Cancer …out Previous Chemotherapy

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fosså, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor for the ALSYMPCA Investigators

N Engl J Med 2013; 369:213-223 | July 18, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMoa1213755

Si no fuera por la variabilidad que existe entre las personas, la medicina sería una ciencia, no un arte.

Sir William Osler

(1849-1919)


MUCHAS GRACIAS