



25 OTTOBRE 2018
FIRENZE

Sala Riunioni (ex ITT) presso l'Istituto per lo studio, la
prevenzione e la rete oncologica (ISPRO)
Via Cosimo il Vecchio, 2



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Nuovi farmaci e nuove terapie con focus sul mCRPC

II° INCONTRO REGIONALE



tmd
uro onco

team
multidisciplinare
uro oncologico

Workshop TMD:

fare rete a garanzia della qualità di cura

Dr Luca Galli

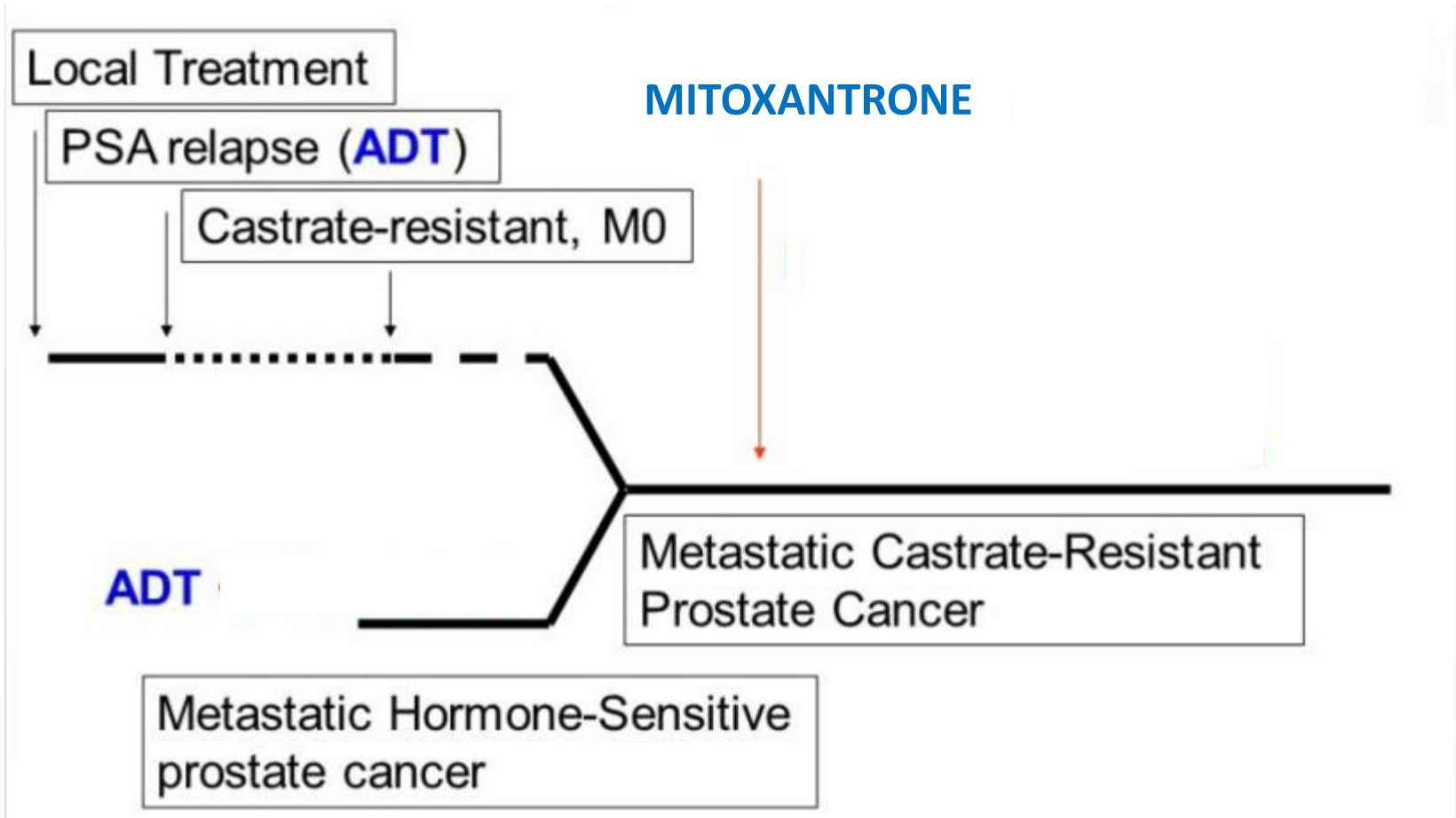
U.O. Oncologia II Universitaria

A.O.U.P.

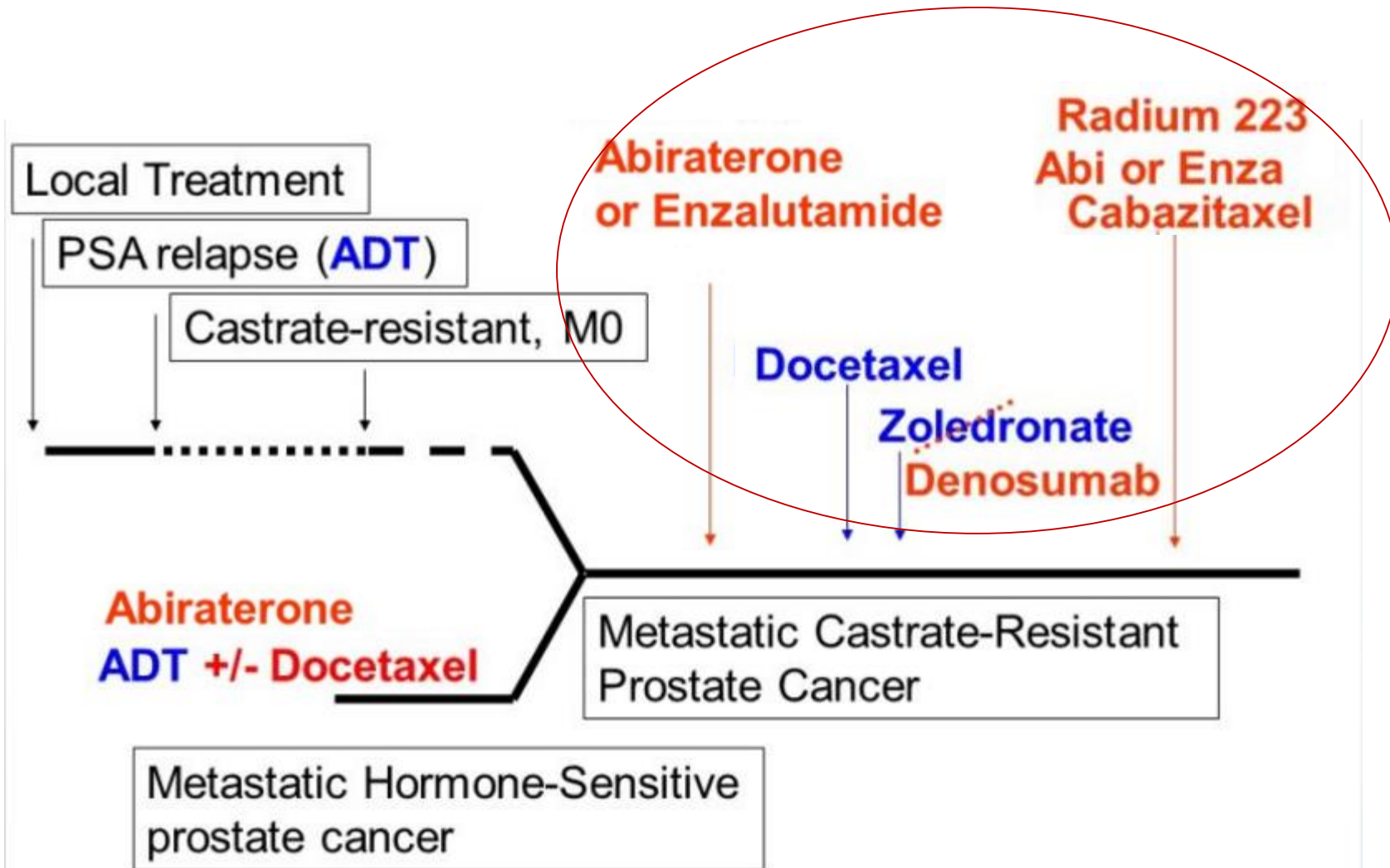


Istituto Toscano Tumori

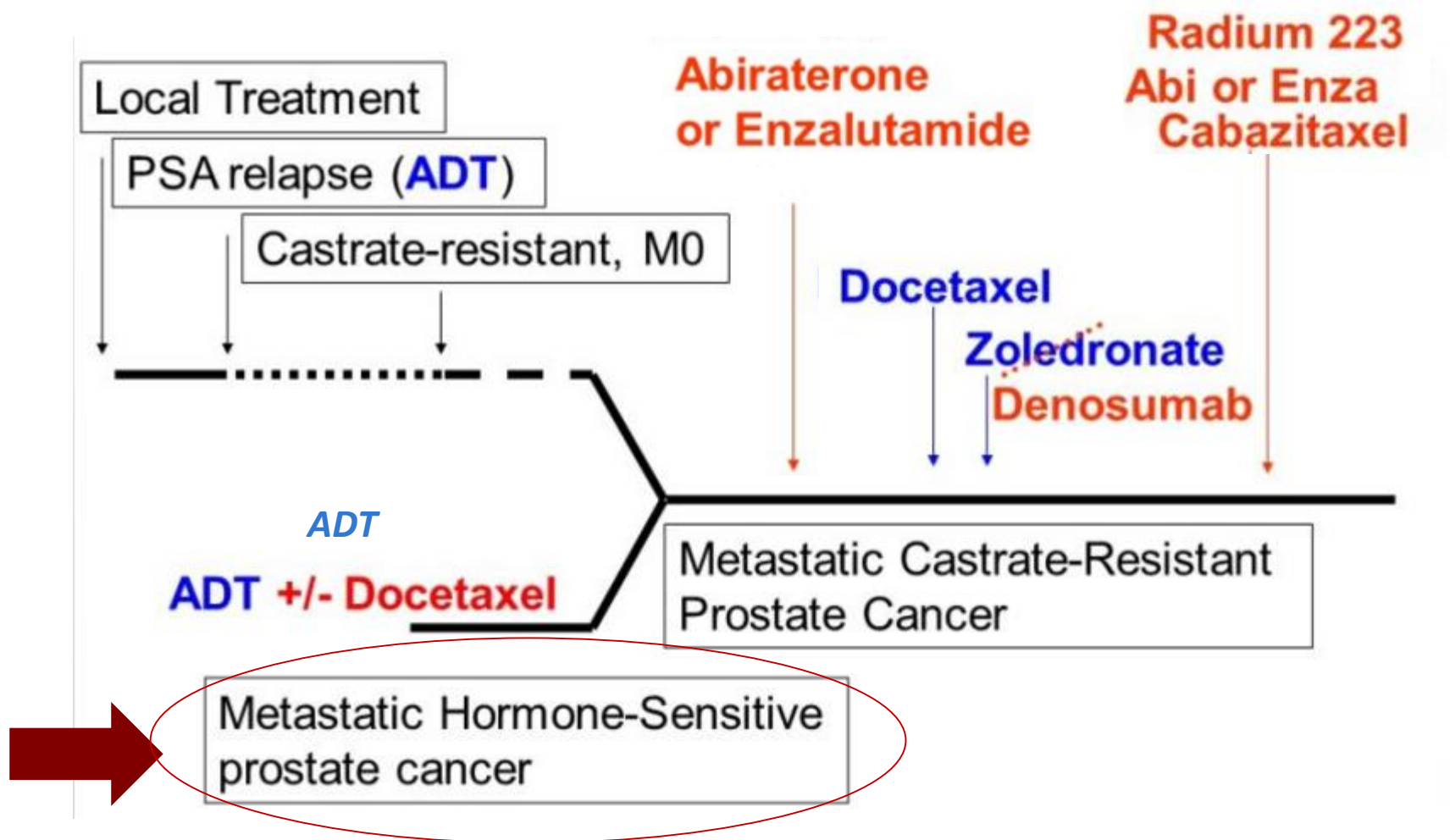
Opzioni di trattamento



Opzioni di trattamento



Opzioni di trattamento



Malattia Metastatica Ormonosensibile

Table 1. Practice-Changing Trials of Treatments for Metastatic Prostate Cancer That Improve Survival.^a

Trial and Registration No.	Treatment		Median Overall Survival		Hazard Ratio for Death (95% CI)	Year of Initial Report [†]
	Study Treatment	Control	Study Treatment	Control		
No previous ADT						
CHAARTED, NCT00309985	Docetaxel plus ADT	ADT	57.6	44.0	0.61 (0.47–0.80)	2015 ⁴
STAMPEDE, NCT00268476	Docetaxel plus ADT	ADT	60	45	0.76 (0.62–0.92)	2015 ⁵
LATITUDE, NCT01715285	Abiraterone and prednisone, plus ADT	ADT	Not reached	34.7	0.62 (0.51–0.76)	2017 ⁶
STAMPEDE, NCT00268476	Abiraterone and prednisolone, plus ADT	ADT	Not reached	48	0.61 (0.49–0.75)	2017 ⁷
Recurrent disease after ADT without chemotherapy						
TAX 327 [‡]	Docetaxel and prednisone	Mitoxantrone and prednisone	18.9	16.5	0.76 (0.62–0.94)	2004 ⁸
SWOG 9916, NCT00004001	Docetaxel and estramustine	Mitoxantrone and prednisone	17.5	15.6	0.80 (0.67–0.97)	2004 ⁹
COU-302, NCT00887198 (minimal or no symptoms)	Abiraterone and prednisone	Prednisone	Not reached	27.2	0.75 (0.61–0.93)	2013 ¹⁰
PREVAIL, NCT01212991 (minimal or no symptoms)	Enzalutamide	Placebo	32.4	30.2	0.71 (0.60–0.84)	2014 ¹¹
Recurrent disease after ADT and docetaxel						
TROPIC, NCT00417079	Cabazitaxel and prednisone	Mitoxantrone and prednisone	15.1	12.7	0.70 (0.59–0.83)	2010 ¹²
COU-301, NCT00638690	Abiraterone and prednisone	Prednisone	14.8	10.9	0.65 (0.54–0.77)	2011 ¹³
AFFIRM, NCT00974311	Enzalutamide	Placebo	18.4	13.6	0.63 (0.53–0.75)	2012 ¹⁴
Recurrent disease after ADT, docetaxel status unspecified						
IMPACT, NCT00065442 (minimal symptoms)	Sipuleucel-T	Placebo	25.8	21.7	0.77 (0.61–0.98)	2010 ¹⁵
ALSYMPCA, NCT00699751 (symptomatic)	Standard of care plus radium-223	Standard of care	14.9	11.3	0.70 (0.58–0.83)	2013 ¹⁶

ADT + Docetaxel upfront: razionale

- Eradicare fin dall'inizio subcloni cellulari non dipendenti da AR e rallentare lo sviluppo della resistenza alla castrazione.
- Iniziare terapia aggressiva quando il paziente ha un ECOG PS migliore

CHAARTED: Caratteristiche di pazienti

- 790 pazienti
- ADT +/- docetaxel 75 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli con prednisolone 5 mg /giorno
- Stratificazione in base all'età , PS, volume di malattia:

“High Volume” = malattia viscerale o almeno 4 lesioni ossee di cui almeno una al di fuori della colonna e della pelvi

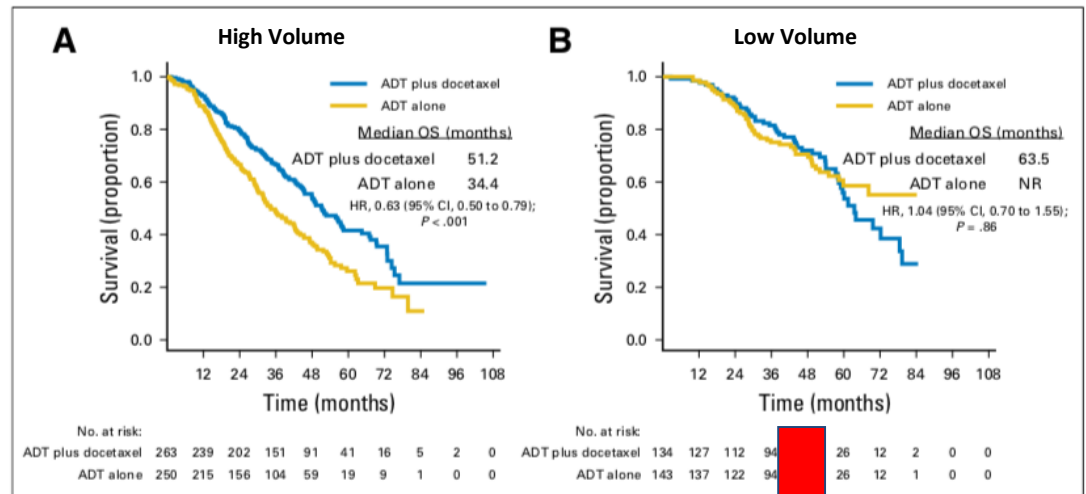
- Tossicità: in ADT + doce 29.3% G3/4 AEs
- La piu' frequente tossicità G3/4: neutropenia (12.1%) e stanchezza (4.1%).

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	ADT plus Docetaxel (N=397)	ADT Alone (N=393)
Age — yr		
Median	64	63
Range	36–88	39–91
Race — no. (%)†		
White	344 (86.6)	330 (84.0)
Black	39 (9.8)	37 (9.4)
Other	4 (1.0)	6 (1.5)
Unknown	10 (2.5)	20 (5.1)
ECOG performance status — no. (%)‡		
0	277 (69.8)	272 (69.2)
1	114 (28.7)	115 (29.3)
2	6 (1.5)	6 (1.5)
Volume of metastases — no. (%)§		
Low	134 (33.8)	143 (36.4)
High	263 (66.2)	250 (63.6)
Visceral metastases — no. (%)	57 (14.4)	66 (16.8)
Gleason score — no. (%)¶		
4–6	21 (5.3)	21 (5.3)
7	96 (24.2)	83 (21.1)
8–10	241 (60.7)	243 (61.8)
Unknown	39 (9.8)	46 (11.7)
PSA level at start of ADT — ng/ml		
Median	50.9	52.1
Range	0.2–8540.1	0.1–8056.0
Prior treatment for prostate cancer — no. (%)		
No local therapy	289 (72.8)	286 (72.8)
Primary radiation	27 (6.8)	33 (8.4)
Prostatectomy	81 (20.4)	73 (18.6)
Missing data	0	1 (0.3)
Adjuvant ADT — no. (%)	18 (4.5)	16 (4.1)
Time from start of ADT to randomization — mo		
Median	1.2	1.3
Range	0.03–3.9	0.03–3.9
No ADT before randomization — no. (%)	51 (12.8)	52 (13.2)

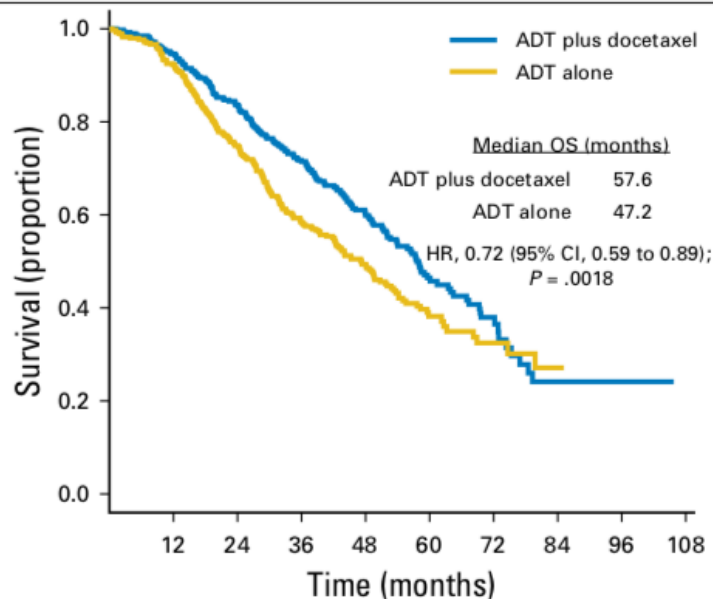
CHAARTED: OS

17 mesi!



NON SIGNIFICATIVO

All patients



- median OS was **10.4 months** longer for ADT and early docetaxel than with ADT alone (57.6 months vs. 47.2 months)
- Hazard ratio for death in the combination group, **0.72; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.89; P<0.018.**

No. at risk:

	12	24	36	48	60	72	84	96	108	
ADT plus docetaxel	397	366	314	245	155	67	28	7	2	0
ADT alone	393	352	278	198	126	45	21	2	0	0

ADT + ABIRATERONE upfront: rationale

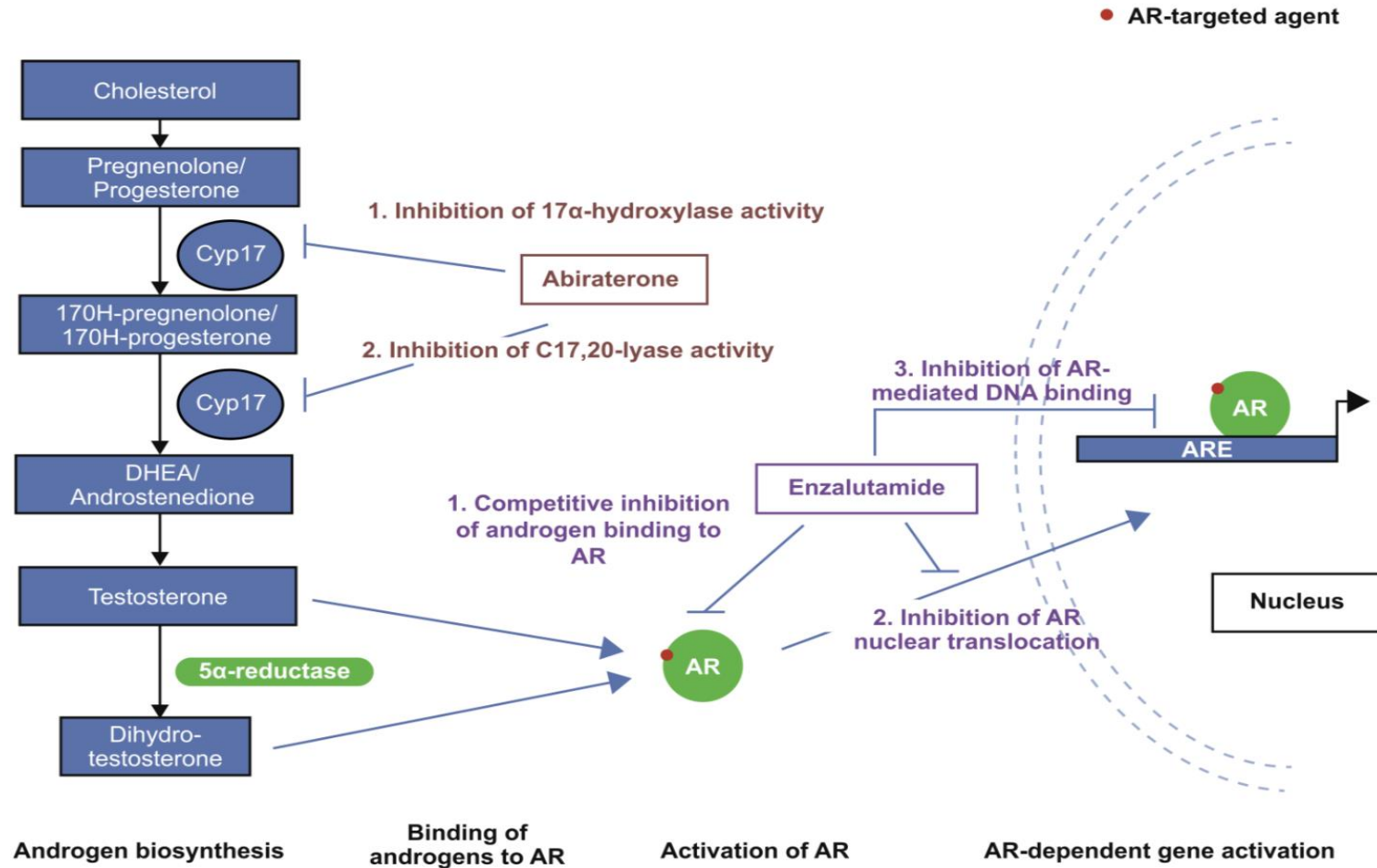


Fig. 1A. AR-targeted therapies in mCRPC: Mechanisms of action.

ABIRATERONE + ADT

ORIGINAL ARTICLE

Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy

N.D. James, J.S. de Bono, M.R. Spears, N.W. Clarke, M.D. Mason, D.P. Dearnaley, A.W.S. Ritchie, C.L. Amos, C. Gilson, R.J. Jones, D. Matheson, R. Millman, G. Attard, S. Chowdhury, W.R. Cross, S. Gillessen, C.C. Parker, J.M. Russell, D.R. Berthold, C. Brawley, F. Adab, S. Aung, A.J. Birtle, J. Bowen, S. Brock, P. Chakraborti, C. Ferguson, J. Gale, E. Gray, M. Hingorani, P.J. Hoskin, J.F. Lester, Z.I. Malik, F. McKinna, N. McPhail, J. Money-Kyrle, J. O'Sullivan, O. Parikh, A. Protheroe, A. Robinson, N.N. Srinivasan, C. Thomas, J. Wagstaff, J. Wylie, A. Zargar, M.K.B. Parmar, and M.R. Sydes, for the STAMPEDE Investigators*

ORIGINAL ARTICLE

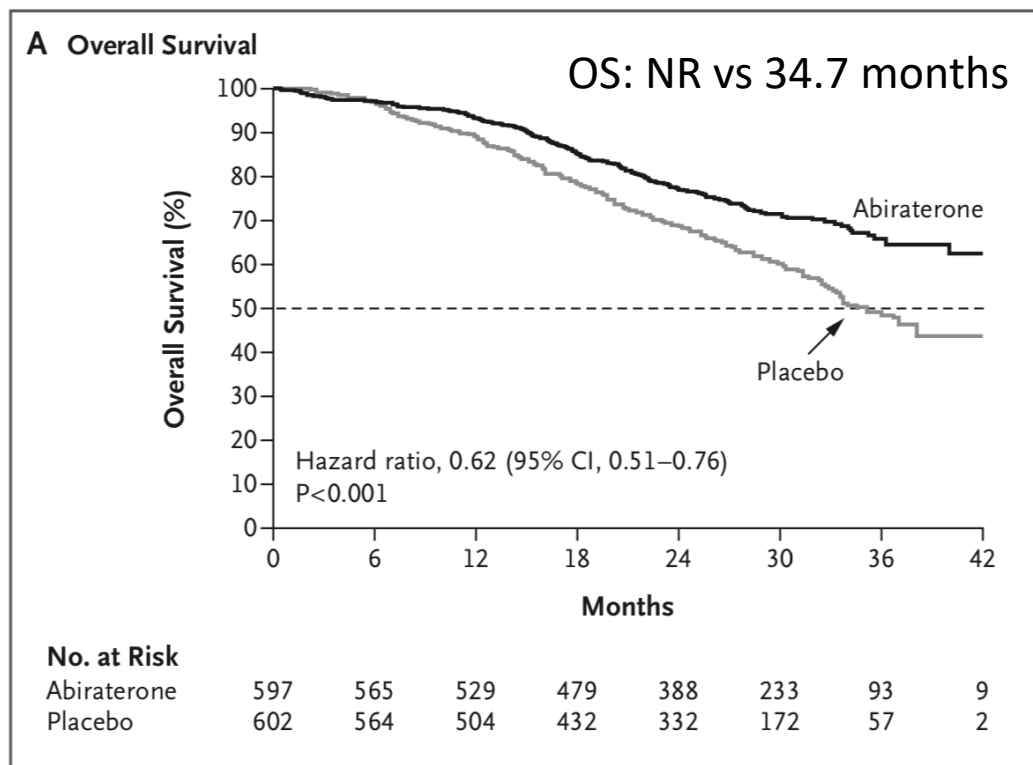
Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Karim Fizazi, M.D., Ph.D., NamPhuong Tran, M.D., Luis Fein, M.D., Nobuaki Matsubara, M.D., Alfredo Rodriguez-Antolin, M.D., Ph.D., Boris Y. Alekseev, M.D., Mustafa Özgüroğlu, M.D., Dingwei Ye, M.D., Susan Feyerabend, M.D., Andrew Protheroe, M.D., Ph.D., Peter De Porre, M.D., Thian Kheoh, Ph.D., Youn C. Park, Ph.D., Mary B. Todd, D.O., and Kim N. Chi, M.D., for the LATITUDE Investigators*

Characteristics of studies eligible trials.

Trial	Accrual dates	Number of M1 patients	<i>De novo</i> or relapsed M1?	Control	Treatment	Median age (range)	Gleason score of 8–10 (%)	Performance status 0–1 (%)	Median follow-up (survival)
STAMPEDE [12] (Arm A versus arm G) M1 patients only	11/2011–01/2014	1002	<i>De novo</i> (95%) or relapsed after local therapy (5%)	ADT (LHRH agonist or antagonist or orchiectomy)	ADT + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg/d)	67 (62–72)	737 (74%)	988 (97%)	41 months
LATITUDE [11]	02/2013–12/2014	1199	<i>De novo</i>	ADT (LHRH agonists or orchiectomy)	ADT + abiraterone (1000 mg/d) + prednisone (5 mg/d)	67 (33–92)	1170 (98%)	1157 (96%)	30.4 months

LATITUDE: ADT +/- Abiraterone

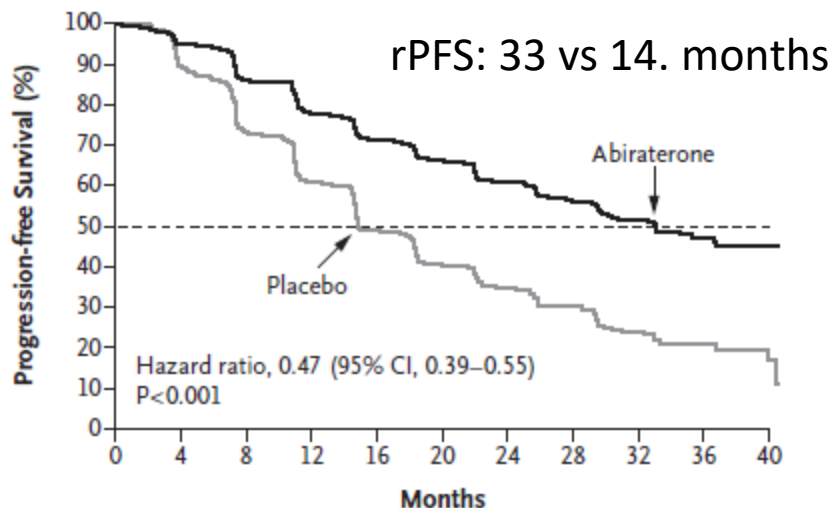


- 1190 pazienti
- M1 de novo
- **"Alto rischio"** (almeno 2 criteri) tra:
 - Gleason ≥ 8
 - ≥ 3 lesioni ossee
 - Malattia viscerale

SUPERNOVA
ONCOLOGI
4^a EDIZIONE
PISA
14-15 SETTEMBRE 2018
Scuola Superiore Sant'Anna
Aula Magna

LATITUDE: ADT +/- Abiraterone

B Radiographic Progression-free Survival



No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Abiraterone	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Placebo	602	488	367								

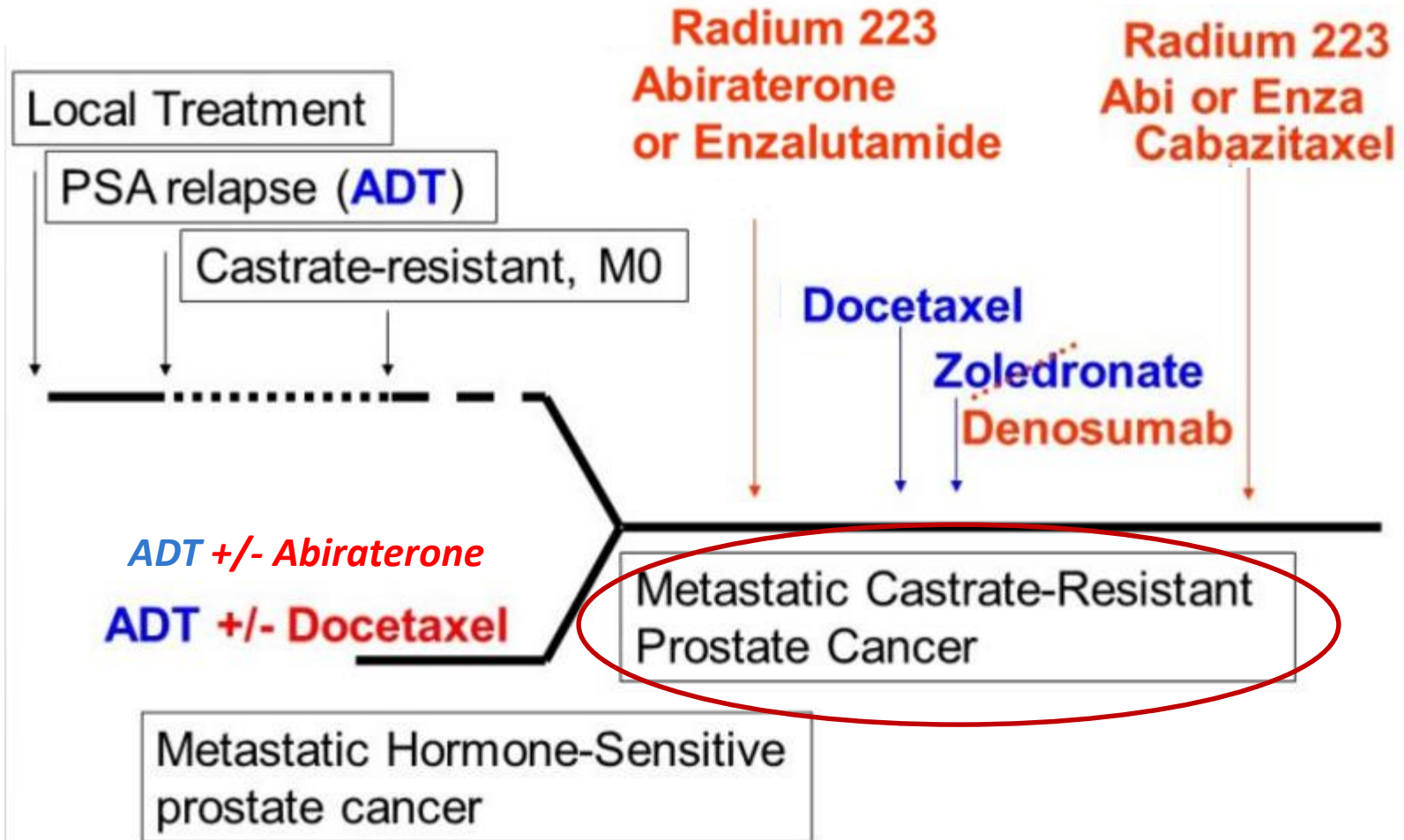
Table 1. Prespecified Secondary and Exploratory Efficacy End Points.*

End Point	Abiraterone Group (N = 597)	Placebo Group (N = 602)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Secondary end points				
Median time to pain progression (mo)	NR	16.6	0.70 (0.58–0.83)	<0.001
Median time to PSA progression (mo)	33.2	7.4	0.30 (0.26–0.35)	<0.001
Median time to next symptomatic skeletal event (mo)	NR	NR	0.70 (0.54–0.92)	0.009
Median time to chemotherapy (mo)	NR	38.9	0.44 (0.35–0.56)	<0.001
Median time to subsequent prostate cancer therapy (mo)	NR	21.6	0.42 (0.35–0.50)	<0.001
Exploratory end point				
Patients with a PSA response (%)‡	91	67	1.36 (1.28–1.45)	<0.001

Malattia Metastatica Ormonosensibile

- La combinazione di ADT con docetaxel o abiraterone e' il nuovo standard di terapia per pazienti con malattia metastatica *de novo* con "high volume"
- Nei pazienti con "low volume" ADT puo' essere impiegato in monoterapia o con abiraterone
- Scelta terapeutica spesso guidata dalla discussione con il paziente (durata terapia, tossicità, esigenze personali)
- Urge lo sviluppo di marcatori predittivi di risposta a taxani e nuovi agenti ormonali

Opzioni di trattamento

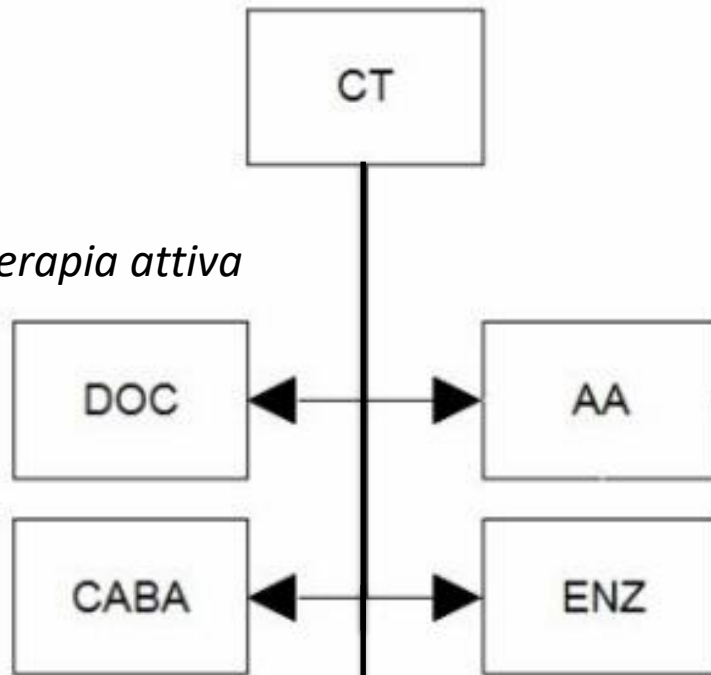


Se il paziente ha ricevuto Docetaxel nel setting ormonosensibile.

MHSPC

Rechellange di una terapia attiva

MCRPC I

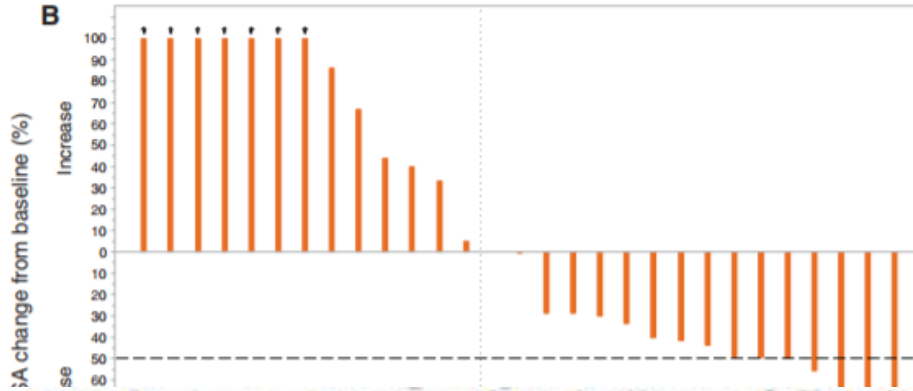


Strategia differente

Stessa strategia con un farmaco più potente

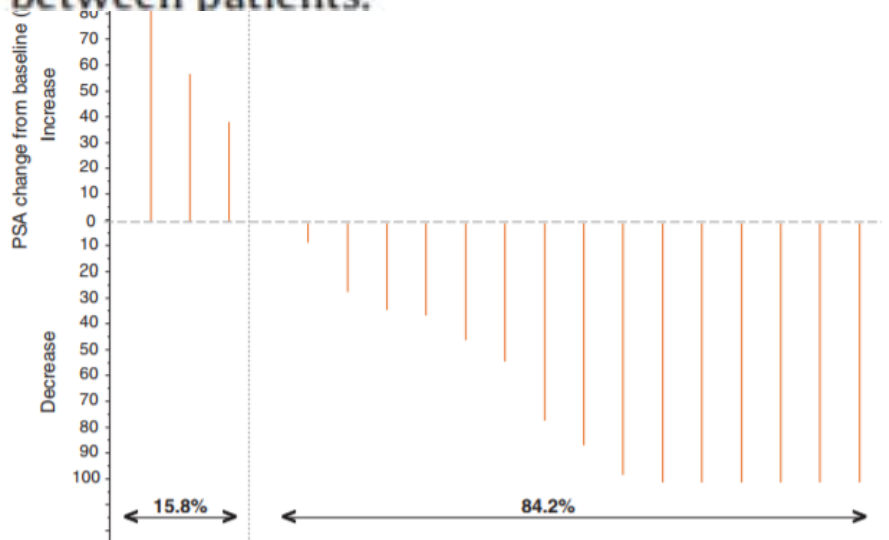
Strategia differente

Gli ultimi dati..



Con docetaxel usato in prima linea, una riduzione del PSA > 50% è stata osservata nel 20% dei pazienti che avevano ricevuto ADT più docetaxel upfront

Conclusions: Docetaxel rechallenge following progression to mCRPC after upfront ADT plus docetaxel for mCNPC was active only in a limited number of patients. Available data on abiraterone and enzalutamide support maintained efficacy in this setting. The lack of standardized therapeutic protocols for men developing mCRPC limits the comparability between patients.



Tra i pazienti trattati upfront con ADT + docetaxel, il 53% dei pazienti che hanno ricevuto abiraterone o enzalutamide, hanno ottenuto una riduzione del PSA > 50%

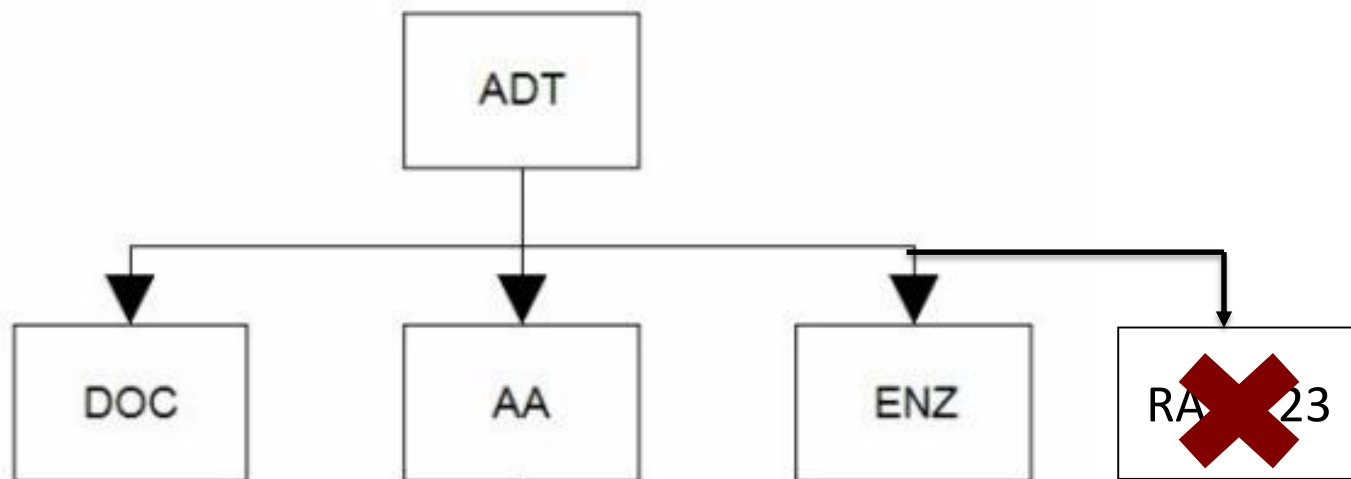
In questo primo scenario..

- Evidenze cliniche: 😞
 - ✓ non disponibili
- Criteri di scelta: 😞
 - ✓ Gusto personale
- Suggestioni cliniche 😊
 - ✓ Tempo alla progressione dopo Docetaxel:
 - ✓ >12 mesi: Docetaxel
 - ✓ <12 mesi: Cabazitaxel
Abiraterone/Enzalutamide


Se il paziente NON ha ricevuto Docetaxel nel setting ormonosensibile..

MHSPC

MCRPC I



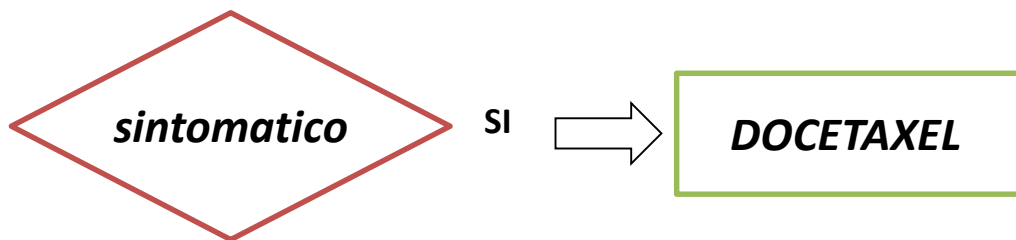
Quindi..3 farmaci in prima linea nel setting castration resistant

	Arm	Median OS	HR
TAX327	DOC+PDN MITOX+PDN	19.2 17.8	0.79
COU-AA-302	AA+PDN PLC+PDN	34.7 30.3	0.81
PREVAIL	ENZ PLC	32.4 30.2	0.71
ALS  CA	RAD 223 PLC	14.9 11.2	0.70

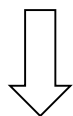
Come scegliere?

	PS2	ELDERLY	VISCERAL METS	SYMPTOMATIC
TAX327	√	√	√	√
COU-AA-302	√	√		
PREVAIL	√	√	√	
ALSYMPCA	√	√		√

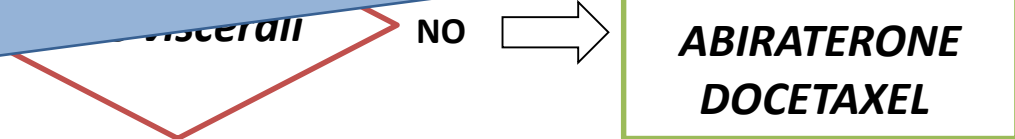
E quindi..



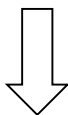
NO



Comorbidità (cardiovascolare, diabete, convulsioni)
Durata della risposta all'ADT



SI



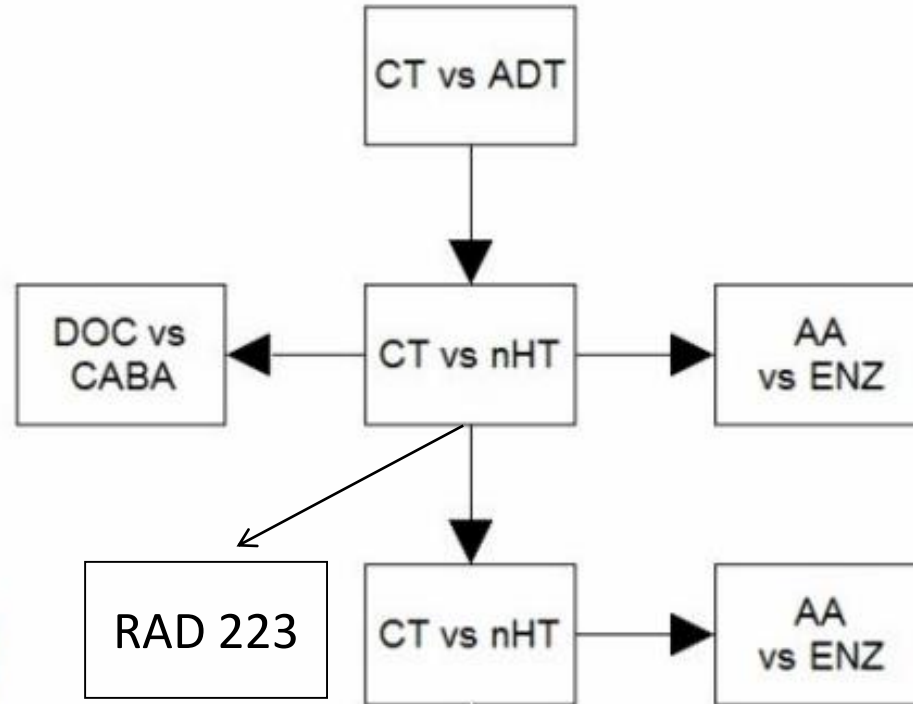
**SAFETY DI Ra223;
nessuna interazione
farmacologica**

E in seconda linea?

MHSPC

MCRPC I

MCRPC II

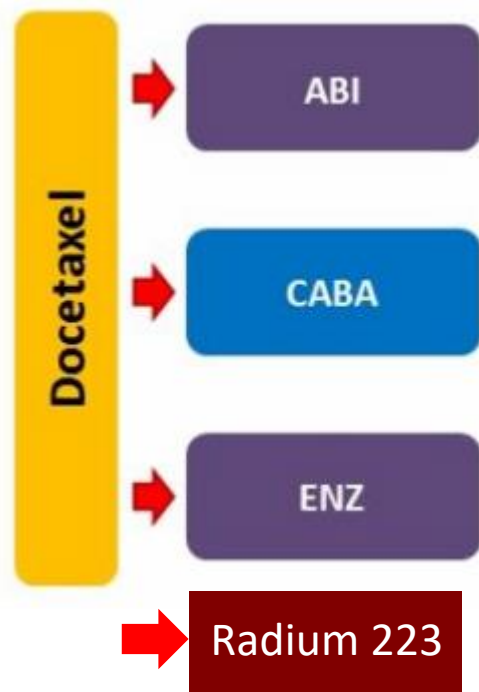


Quattro farmaci in seconda linea nel setting castration resistant

	Arm	Median OS	HR
TROPIC	CABA+PDN	15.1	0.70
	MITOX+PDN	12.7	
COU-AA-301	AA+PDN	15.8	0.74
	PLC+PDN	11.1	
AFFIRM	ENZ	11.8	0.63
	PLC	13.6	
ALSYMPCA	RAD 223	14.9	0.70
	PLC	11.2	

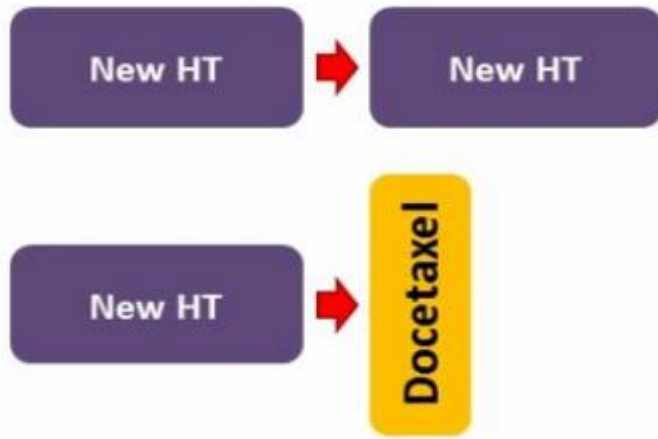
	PS2	ELDERLY	VISCERAL METS	SYMPTOMATIC
TROPIC	√	√	√	√
COU-AA-301	√	√	√	√
AFFIRM	√	√	√	√
ALSYMPCA	√	√		√

Come scegliere? Se Docetaxel in prima linea..



- Nessuna evidenza supporta la superiorità di un farmaco sull'altro
- La scelta dipende dalla presenza di tossicità dalla prima linea, dal tempo di recupero, dalla tossicità della seconda linea

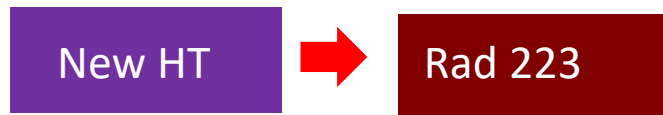
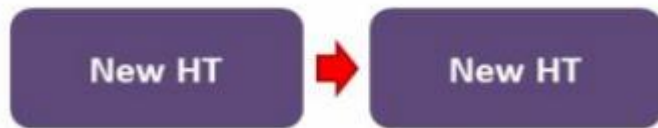
Come scegliere? Se OT in prima linea??



Come scegliere?

Sequenza	N pazienti	OS mediana
ABI- ENZ	744	7,5 mesi
ENZ- ABI	80	8,8 mesi
ABI - TXT	54	12,5 mesi
ABI - TXT	23	12,4 mesi
ABI - TXT	15	14,4 mesi
ABI – TXT	86	11,7 mesi
ABI – CABA	340	11,3 mesi
ENZA - CABA	20	8 mesi

Quindi in seconda linea



- Se prima OT, Docetaxel dopo è meglio!



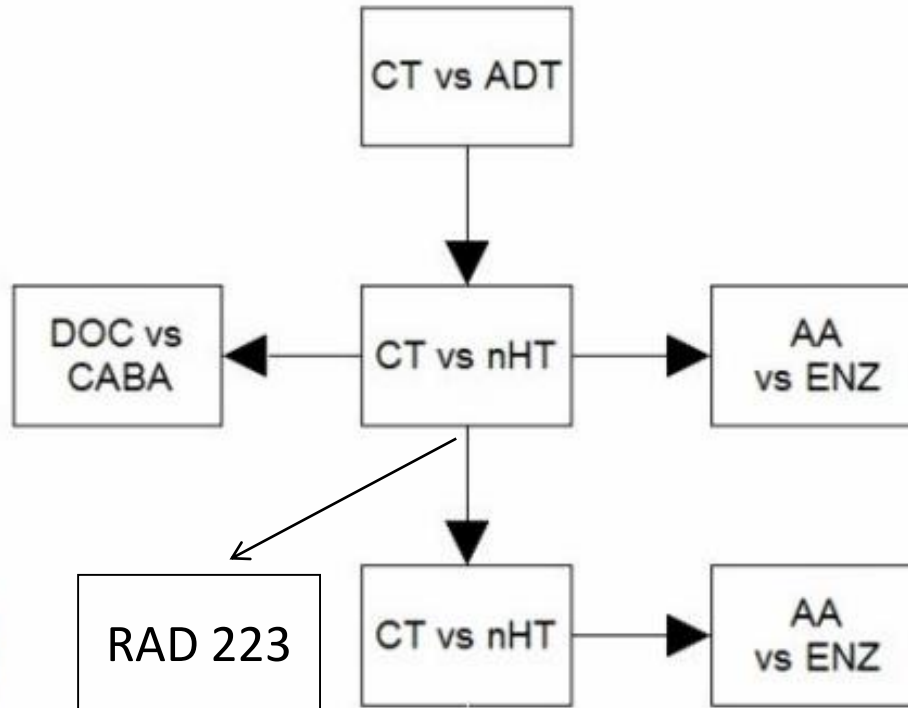
In line successive?

MHSPC

MCRPC I

MCRPC II

MCRPC III



In attesa di qualcosa di nuovo!!!

*“Non possiamo pretendere che le cose cambino,
se continuiamo a fare le stesse cose.”*

– Albert Einstein

vivilavitachedesideri.it



Mutazioni germinali

Prevalence of germline mutations in DNA repair genes



Metastatic PrCa



Early PrCa



General Population

Pritchard, NEJM, 2016



Il 90% dei mCRPC presenta alterazioni genomiche clinicamente rilevanti



Olaparib

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 29, 2015

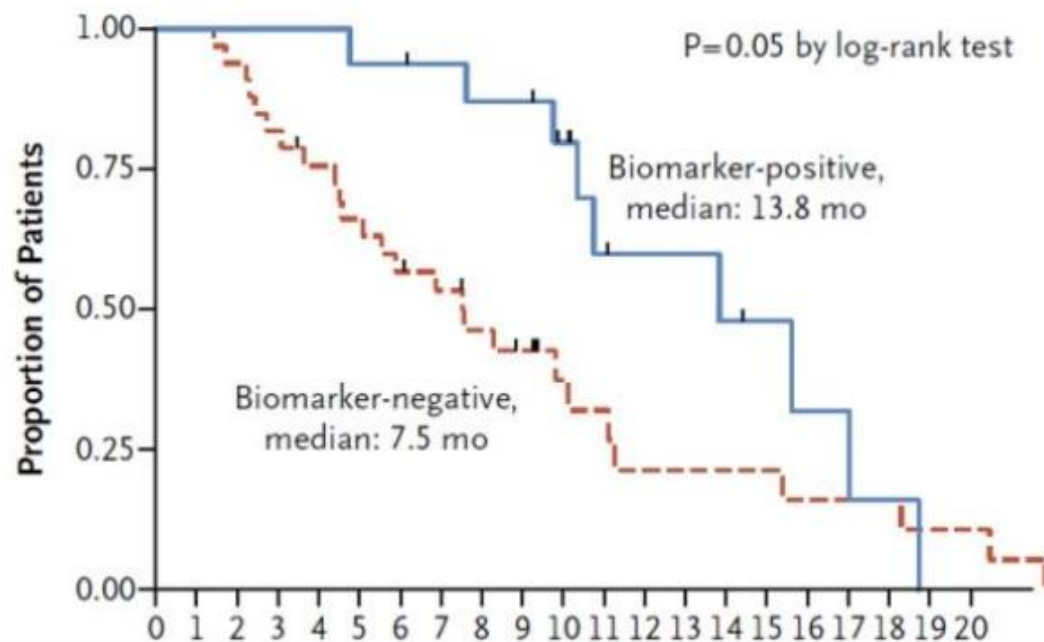
VOL. 373 NO. 18

DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer

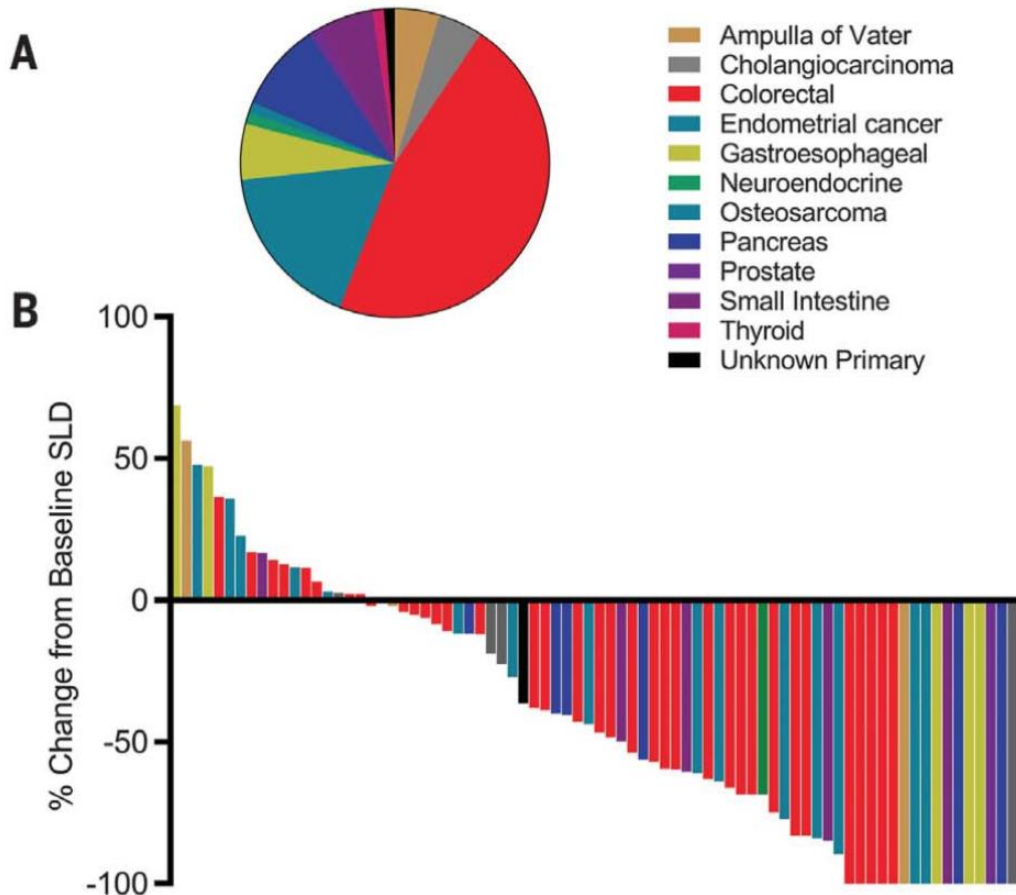
J. Mateo, S. Carrera, S. Sandhu, S. Miranda, H. Mossop, R. Perez-Lopez, D. Nava Rodriguez, D. Robinson, A. Omlin, N. Tunariu, G. Boysen, N. Porta, P. Flehr, A. Gilman, I. Figueroa, C. Paulding, G. Seed, S. Jain, C. Ralph, A. Protheroe, S. Hussain, R. Jones, T. Elliott, U. McGovern, O. Bianchini, J. Goodall, Z. Zafeerou, C.T. Williams, R. Ferraldeschi, R. Risnes, B. Ebbs, G. Fowler, D. Roda, W. Yuan, Y.-M. Wu, X. Cao, R. Brough, H. Pemberton, B. A'Hern, A. Sasin, L.P. Kunju, B. Eeles, G. Attard, C.J. Lord, A. Ashworth, M.A. Rubin, K.E. Knudsen, F.Y. Feng, A.M. Chinnaiyan, E. Hall, and J.S. de Bono

TOPARP-A

B Overall Survival



Immunoterapia nel carcinoma prostatico



- Un sottogruppo (**3-12%**) di pazienti con carcinoma della prostata si distingue per la presenza di **MMRd** che si associa a sensitività all'immunoterapia.
- Circa il **10%** dei pazienti non selezionati risponde al pembrolizumab

4^a EDIZIONE
PISA
14-15 SETTEMBRE 2018

Scuola Superiore Sant'Anna
Aula Magna


Immunoterapia nel carcinoma prostatico

- Finora risultati da un lato deludenti (10% di risposte%) dall'altro risultati spettacolari con risposte spettacolari con RISPOSTE COMPLETE di LUNGA DURATA (> 2 anni).
- Le strategie future comprendono:
 - 1) **Combinazioni**
 - 2) **Selezione accurata dei pazienti (MMRd, CDK12, HRR)**

“ immune intensification ...
in enriched, biomarker-defined
patient populations might be
the necessary tactic ”

 PROSTATE CANCER

Pembrolizumab:
patient selection or immune
intensification?

Ravi A. Madan and James L. Gulley 

Dove siamo con la “precision medicine”?

- - Studi clinici prospettici e randomizzati con stratificazione molecolare
Per ottenere una validazione clinica di marcatori predittivi di risposta
 - MSI-I /MMRd : Pembrolizumab
 - Difetti di HRR : PARP-I/ chemioterapia a base di platino
 - AR-v7 : ? Taxani
 - AKT/PI3K /PTEN loss: combinazioni di AR+ blocco di AKT



Grazie per l'attenzione!