

Možnosti léčby CRPC s časem přibývají

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení Fakultní
nemocnice u Sv. Anny

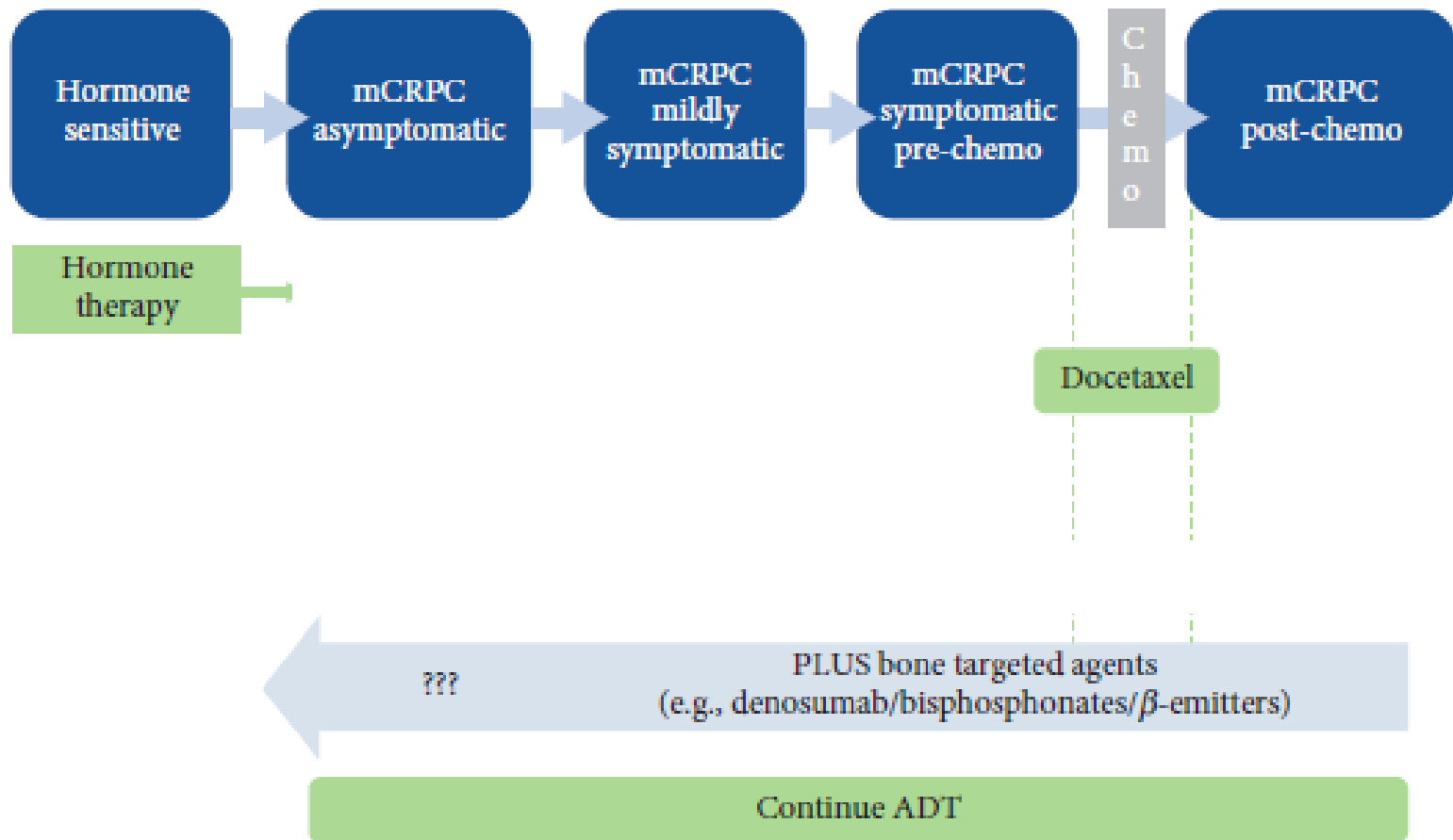
Mnoho studií - „jen“ čtyři nové léky“

Table 1
Trials' characteristics. P, prednisone; AA, anti-androgen; H, hydrocortisone; TXT, docetaxel; 3w, every 3 weeks; w, week; BSC, best supportive care; pts, patients; OS, overall survival; HR, hazard ratios; 95% CI, confidence interval.

Authors	Setting	Treatment ARMS	PTS	HR (OS)
Tannock et al. (2004); Berthold et al. (2008) [TAX 327]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P	335	0.79 (95% CI 0.67 – 0.93)
		TXT 30 mg/mq w + P	334	0.87 (95% CI 0.74 – 1.02)
		Mitoxantrone 3 w + P	337	
Petrylak et al. (2004) [SWOG 99-16]	TXT	TXT 60 mg/mq 3 w + Estramustina	338	0.80 (95% CI 0.66 – 0.96)
		Mitoxantrone 3 w + P	336	
de Bono et al. (2010) [TROPIC]	POST-TXT	Cabazitaxel + P	378	0.70 (95% CI 0.59 – 0.83)
Kantoff et al. (1999) [CALGB 9182]	PRE-TXT	Mitoxantrone + P	377	
		Mitoxantrone + Hydrocortisone	119	1.0 (95% CI 0.77 – 1.29)
Kelly et al. (2012) [CALGB 90401]	TXT	Hydrocortisone	123	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Bevacizumab	524	0.91 (95% CI 0.78 – 1.05)
Sternberg et al. (2009) [SPARC]	POST-TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P + Placebo	526	
		Satraplatin + P	635	0.98 (95% CI 0.83 – 1.14)
Petrylak et al. (2015) [MAINSAIL]	TXT	Placebo + P	315	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Lenalidomide	533	1.53 (95% CI 1.17 – 2.0)
Kellokumpu-Lehtinen et al. (2013) [PROSTY]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P + Placebo	526	
		TXT 50 mg/mq 2 w + P	170	1.40 (95% CI 1.09 – 1.79)
Quinn et al. (2013) [SWOG S0421]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P	176	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Atrasentan	498	1.04 (95% CI 0.90 – 1.19)
Tannock et al. (2013) [VENICE]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P + Placebo	496	
		TXT 75 mg/mq 3w + P + Afibercept	612	0.94 (95% CI 0.81 – 1.07)
Araujo et al. (2013) [READY]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P + Placebo	612	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Dasatinib	762	0.99 (95% CI 0.86 – 1.12)
Chi et al. (2014) [SYNERGY]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P + Placebo	760	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Custirsen	510	0.93 (95% CI 0.78 – 1.10)
Meulenbeld et al. (2012) [NePro]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P	512	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Risedronato	291	1.09 (95% CI 0.90 – 1.32)
Fizazi et al. (2013) [ENTHUSE M1C]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P	301	
		TXT 75 mg/mq 3 w + P + Zibotentan	524	1.00 (95% CI 0.84 – 1.18)
de Bono et al. (2011); Fizazi et al. (2012, 2014a,b, 2015) [COU-AA-301]	POST-TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P + Placebo	528	
		Abiraterone acetato + P	797	0.74 (95% CI 0.63 – 0.85)
Ryan et al. (2013, 2015) [COU-AA-302]	PRE-TXT	Placebo + P	398	
		Abiraterone acetato + P	546	0.81 (95% CI 0.70 – 0.93)
Scher et al. (2012) [AFFIRM]	POST-TXT	Placebo + P	542	
		Enzalutamide	800	0.63 (95% CI 0.53 – 0.74)
Beer et al. (2014, 2015) [PREVAIL]	PRE-TXT	Placebo	399	
		Enzalutamide	872	0.77 (95% CI 0.67 – 0.88)
Small et al. (2004) [CALGB 9583]	PRE-TXT	Placebo	845	
		AA withdrawal	132	1.09 (95% CI 0.82 – 1.43)
Fizazi et al. (2015) [ELM-PC 5]	POST-TXT	AA withdrawal + ketokonazolo + H	128	
		Orteronel + P	734	0.88 (95% CI 0.73 – 1.06)
Saad et al. (2015) [ELM-PC 4]	PRE-TXT	Placebo + P	365	
		Orteronel + P	781	0.92 (95% CI 0.78 – 1.07)
Kantoff et al. (2010) [IMPACT]	PRE-TXT	Placebo + P	779	
		Sipuleucel-T	341	0.78 (95% CI 0.61 – 0.98)
Small et al. (2006) [D9901]	PRE-TXT	Placebo	171	
		Sipuleucel-T	82	1.70 (95% CI 1.12 – 2.55)
Higano et al. (2009a) [D9902A]	PRE-TXT	Placebo	45	
		Sipuleucel-T	65	1.27 (95% CI 0.78 – 2.06)
Higano et al. (2009b) [VITAL-1]	TXT	Placebo	33	
		GVAX	311	1.03 (95% CI 0.82 – 1.27)
Small et al. (2009) [VITAL-2]	TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P	310	
		GVAX + TXT 75 mg/mq 3 w + P	200	1.70 (95% CI 1.14 – 2.52)
Kwon et al. (2014); Fizazi et al. (2014a) [CA 184-043]	POST-TXT	TXT 75 mg/mq 3 w + P	205	
		Ipilimumab	399	0.84 (95% CI 0.72 – 0.98)
Parker et al. (2013) [ALSYMPCA]	POST-TXT	Placebo	400	
		Radium-223 + BSC	614	0.71 (95% CI 0.56 – 0.89)
Fizazi et al. (2011) [ALSYMPCA]	PRE-TXT	Placebo + BSC	307	
		Denosumab + Placebo	950	0.74 (95% CI 0.55 – 0.98)
Carducci et al. (2007)	PRE-TXT	Zoledronic Acid + Placebo	951	1.03 (95% CI 0.90 – 1.16)
		Atrasentan	408	0.97 (95% CI 0.80 – 1.16)
Nelson et al. (2012) [ENTHUSE M1]	PRE-TXT	Placebo	401	
		Zibotentan + standard of care	299	0.87 (95% CI 0.68 – 1.09)
Michaelson et al. (2014)	POST-TXT	Placebo + standard of care	295	
		Sunitinib 37.5 mg + P	584	0.91 (95% CI 0.76 – 1.09)
Smith et al. (2015) [COMET-1]	POST-DOC	Placebo + P	289	
		Cabozantinib + Placebo	682	0.90 (95% CI 0.76 – 1.06)
Basch et al. (2015) [COMET-2]	POST-DOC	P + Placebo	346	
		Cabozantinib + Placebo	61	0.70 (95% CI 0.44 – 1.10)
		Mitoxantrone + P + Placebo	58	

- Enzalutamid
- Abirateron + prednison
- Cabazitaxel
- Radium-223

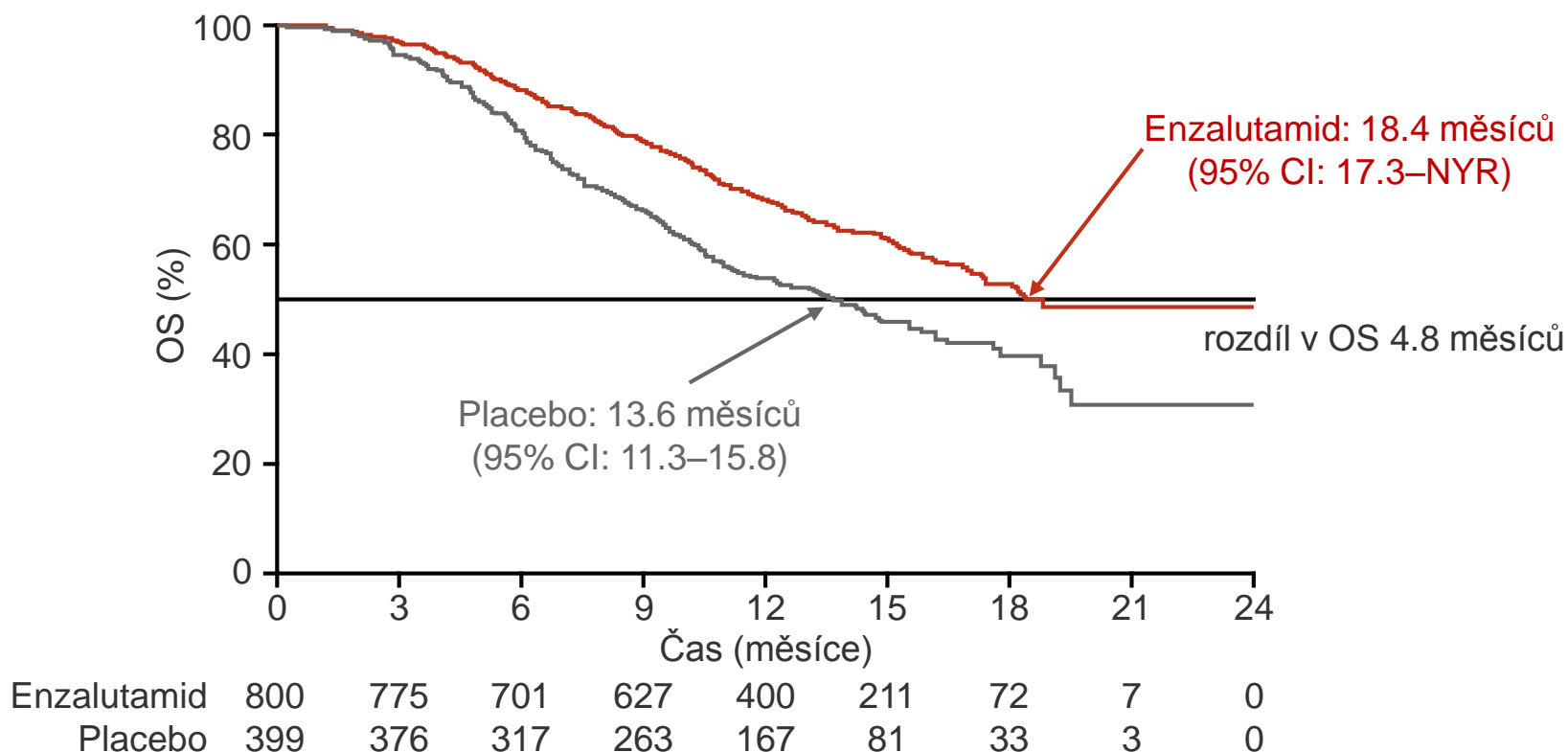
CRPC: Léčebné možnosti



Účinnost

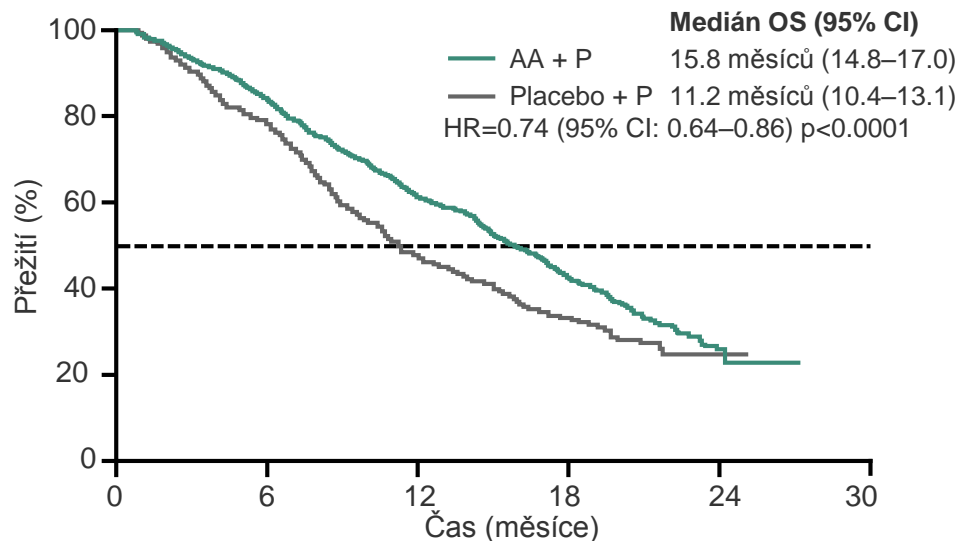
AFFIRM: Celkové přežití

- Enzalutamid významně prodlužuje OS ve srovnání s placebem
 - Medián OS byl 18.4 versus 13.6 měsíců ($p < 0.001$)
 - 37% redukce rizika úmrtí (HR=0.63, CI: 0.53–0.75; $p < 0.001$)



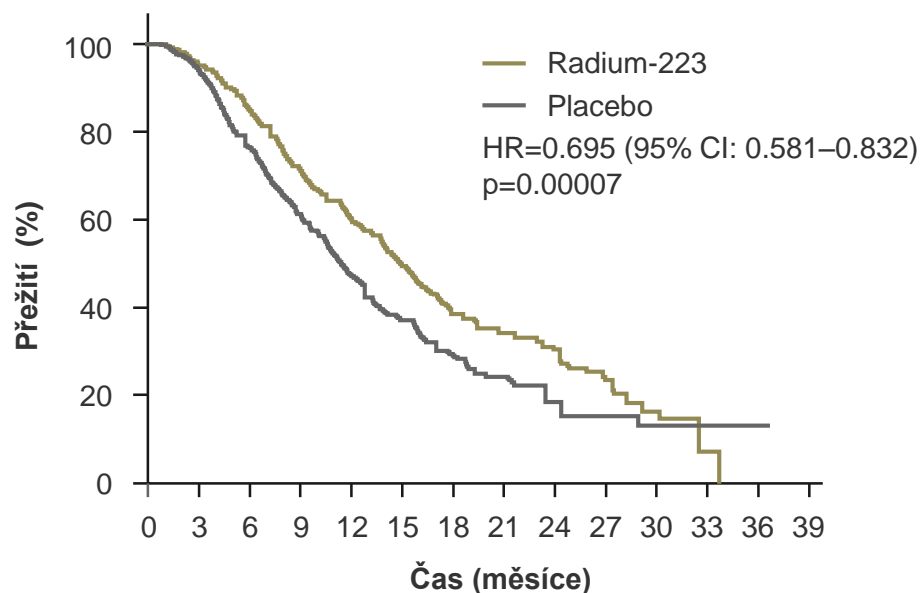
COU-AA-301: Celkové přežití

- Abirateron významně prodlužuje celkové přežití (OS) ve srovnání s placebem u pacientů s mCRPC, u kterých onemocnění progredovalo během nebo po léčbě založené na docetaxelu
 - Medián OS při finální analýze (medián follow-up 20.2 měsíců): 15.8 měsíců v rameni s abirateronem versus 11.2 měsíců v placebové skupině ($p < 0.0001$)²



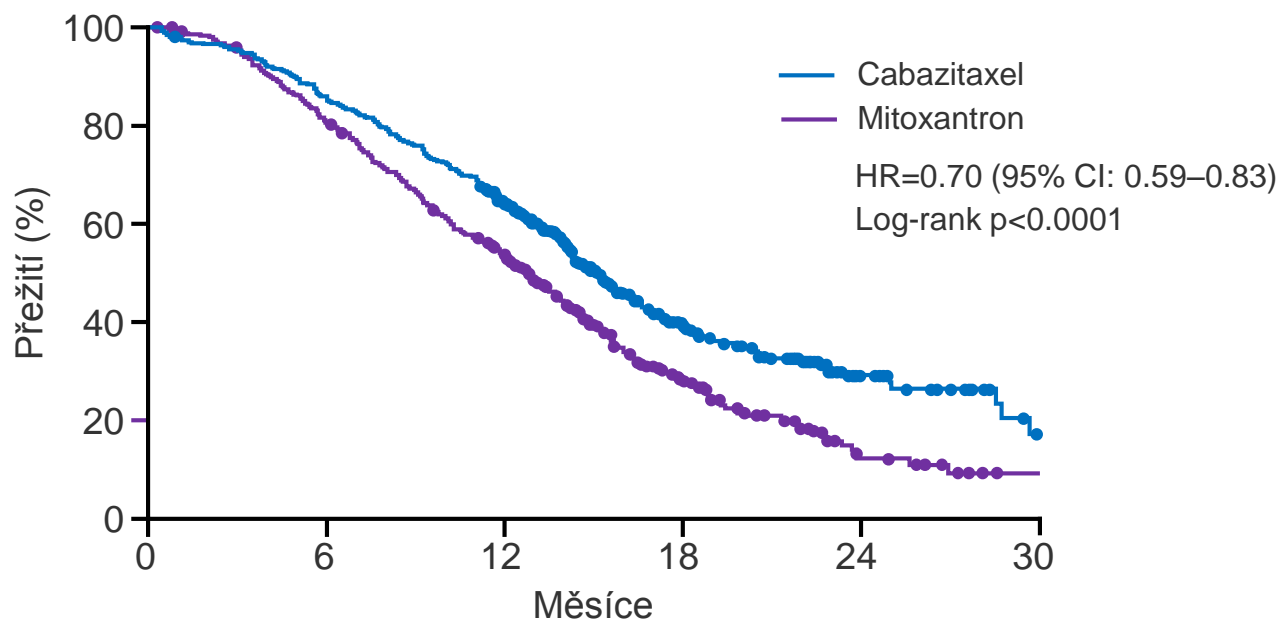
ALSYMPCA: Celkové přežití

- Radium-223 signifikantně prodlužuje celkové přežití u pacientů s mCRPC s kostními metastázami
 - Medián OS v rameni s radiem-223 byl 14.9 vs. 11.3 měsíců v rameni s placebem ($p=0.00007$)
 - Medián doby do první SRE byl signifikantně delší u radia-223 ve srovnání s placebem (15.6 vs. 9.8 měsíců; $p=0.00037$)

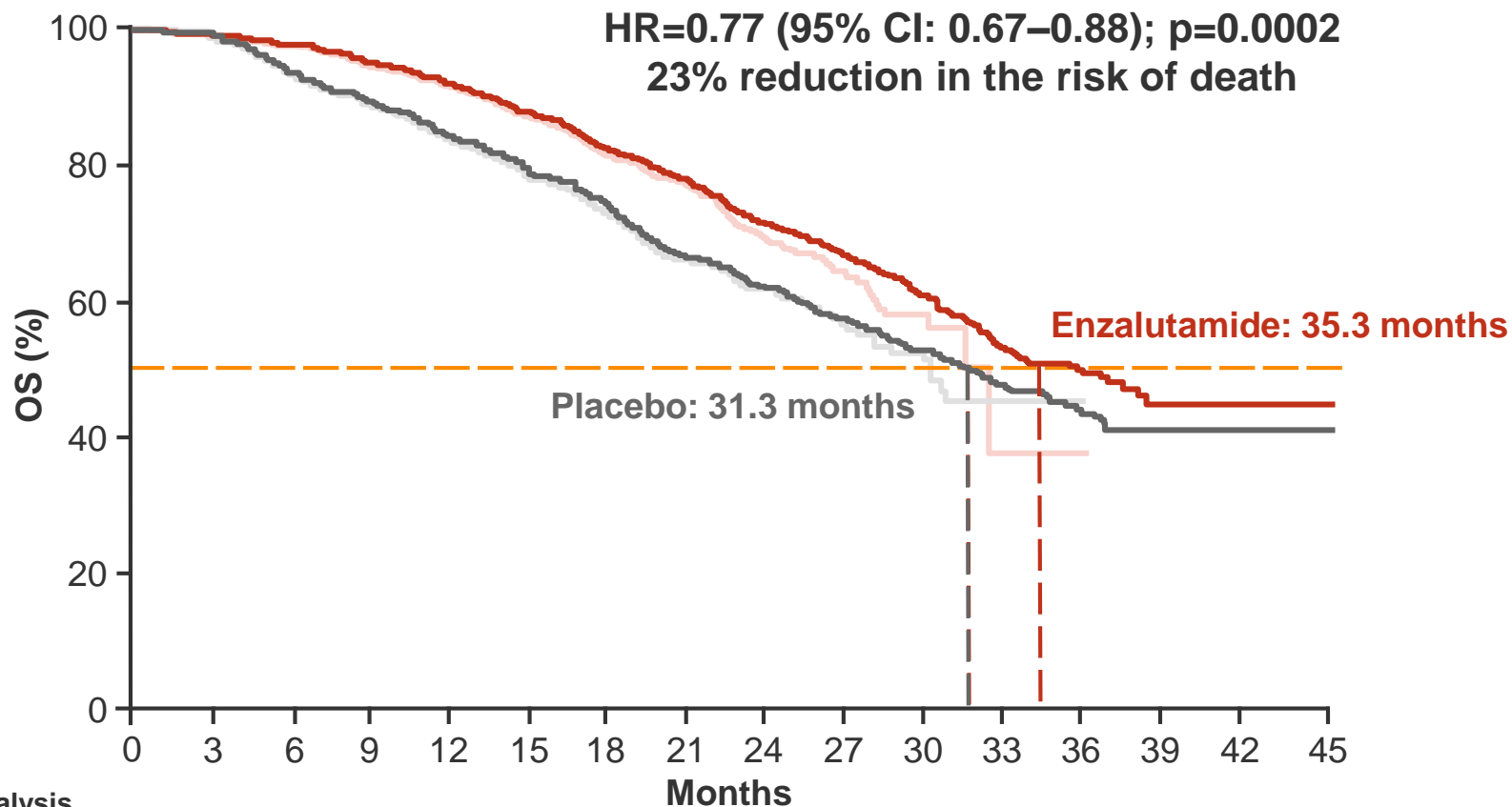


TROPIC: Celkové přežití

- Cabazitaxel ve srovnání s mitoxantronem významně prodlužuje celkové přežití u pacientů s mCRPC v minulosti léčených docetaxelem
 - Medián OS byl významně delší u cabazitaxelu ve srovnání s mitoxantronem (15.1 vs. 12.7 měsíců; $p < 0.0001$)
 - to odpovídá 30% redukci rizika úmrtí (HR=0.70, 95% CI: 0.59–0.83, $p < 0.0001$)



PREVAIL: Celkové přežití (finální analýza)



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

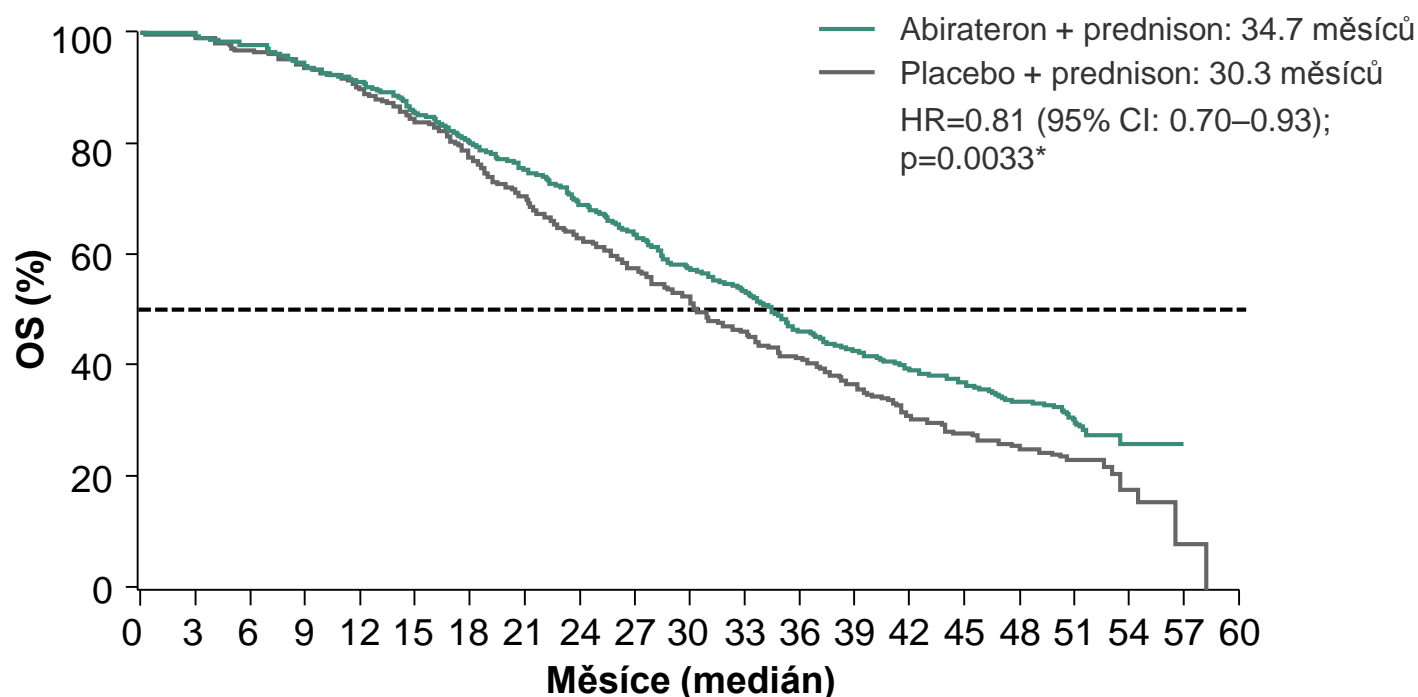
*Data cut-off date: 1 June 2014

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

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

COU-AA-302: Celkové přežití (finální analýza)

- Ve finální analýze bylo prokázáno signifikantní prodloužení OS při léčbě abirateronem ve srovnání s placebem (34.7 vs. 30.3 měsíců; HR=0.81, 95% CI: 0.70–0.93; $p < 0.0033$)

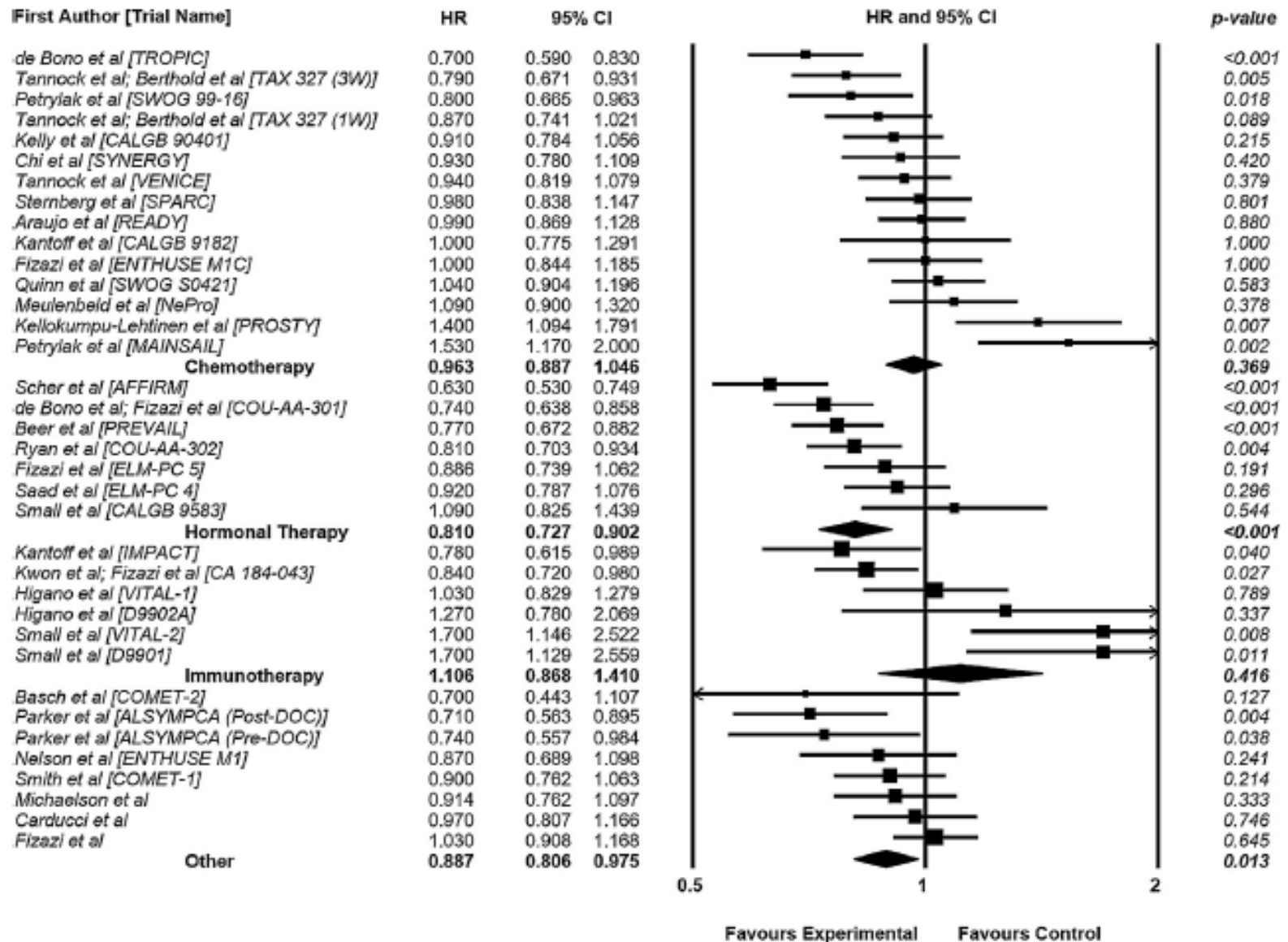


Abiraterone + P, n	546	538	525	504	483	453	422	394	359	330	296	273	235	218	202	189	118	59	15	0	0
Placebo + P, n	542	534	509	493	466	438	401	363	322	292	261	227	201	176	148	132	84	42	10	1	0

*prespecifikované $p=0.0384$.

Ryan CJ, *et al.* Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60.

Celkové přežití dle léčebné strategie



Bezpečnost

Nejčastější nežádoucí účinky (dle SPC)

Abirateron acetát

→ Periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest

Cabazitaxel

→ Anémie, leukopenie, trombocytopenie, průjem

Docetaxel

→ Neutropenie, anemie, alopecie, nausea, zvracení, stomatitida, průjem a astenie

Enzalutamid

→ Astenie/únava, návaly horka, bolest hlavy a hypertenze

Radium 223

→ Průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie

S jakou toxicitou při léčbě počítat

- **Hematologická toxicita** - docetaxel, cabazitaxel, radium-223
- **Gastrointestinální toxicita** - docetaxel, cabazitaxel, radium-223
- **Mineralokortikoidní toxicita** (otoky, hypokalémie) – abirateron
- **Hypertenze** – abirateron, enzalutamid
- **Bolest hlavy, návaly horka** – enzalutamid
- **Toxicita spojená s konkomitantním podáváním (dlouhodobým) kortikosteroidů** (osteoporóza, myopatie, infekce apod.) – docetaxel, cabazitaxel, abirateron

Podávání a konkomitantní léčba

Režim léčby

- Nové léky podávány 1x za 4 týdny (radium 223) až 2 x denně (abirateron + prednison)
- Cesta podání:
 - Per os:
 - Enzalutamid – bez ohledu na příjem jídla
 - Abirateron acetát – na lačno z důvodu rizika ↑ nežádoucích účinků
 - Intravenózně: cabazitaxel, radium 223



cabazitaxel/radium223



abirateron/enzalutamid

Léčba S nebo BEZ kortikosteroidů?

- V souvislosti se zařazením nových léků do algoritmu mCRPC a prodloužením celkového přežití u nemocných s mCRPC se stává aktuální otázka nežádoucích účinků spojených s dlouhodobým podáváním kortikosteroidů
- Vhodnost podávání je třeba individuálně zvážit

Varianty s konkomitantním podáváním kortikosteroidů

- (Docetaxel)
- Cabazitaxel
- Abirateron acetát

Varianty bez nutnosti podáváním kortikosteroidů

- Enzalutamid
- Radium-223

Nové léky mCRPC

Jsou stejné

- Stejná indikace, stejný pacient*
- Velmi podobný design klinických studií
- Velmi podobné výsledky klinických studií – vliv na OS

A přece se liší

- Mechanismus účinku
- Bezpečnostní profil a nežádoucí účinky
- Cesta podání a dávkování
- Kortikosteroidy ano/ne

Budou nové léky schváleny i pro léčbu nemetastatického CRPC?