

NE PAS DISTRIBUER
39^e CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ
EUROPÉENNE DE MÉDECINE INTERNE
CANCÉROLOGIQUE (ESMO)

Madrid, Espagne – du 26 au 30 septembre 2014

LES ACTUALITÉS SUR
LE CANCER DE LA PROSTATE
RÉSISTANT À LA CASTRATION

Fred Saad, M.D., FRCS

Chef du service d'urologie

Directeur, Unité Urologie-Oncologie

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Professeur Titulaire de Chirurgie

Titulaire de la Chaire en Cancer de la Prostate

Université de Montréal

Montréal (Québec)

Les nouvelles options thérapeutiques dirigées contre les formes métastatiques du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) sont en voie de transformer les stratégies axées sur la maîtrise prolongée de la maladie. Les données relatives à plusieurs de ces nouvelles options, qui ont été présentées dans le cadre du congrès de 2014 de la Société européenne de médecine interne cancérologique (ESMO), rendent compte des travaux de recherche visant à définir la meilleure séquence de traitement à opposer au CPRC métastatique. Les données les plus importantes sont issues de deux études de phase III. L'une d'elles a servi à analyser les toutes dernières données sur la survie à long terme générées pendant l'étude COU-AA-302 sur l'acétate d'abiratéron et l'autre, à évaluer l'effet de traitements par l'enzalutamide sur la qualité de vie observé pendant l'étude PREVAIL. Les participants au congrès ont également pris connaissance des données tirées d'études de phase II sur l'efficacité et l'innocuité du sipuleucel-T et du sorafenib. En outre, une série d'études sur les facteurs pronostiques et les biomarqueurs a fourni aux chercheurs de nouvelles pistes pour déterminer quels traitements devraient être employés en première, en deuxième et en troisième intention.

The
Medical X change

— REVUE D'EXPERTS —

Inhiber la biosynthèse des androgènes pour maîtriser durablement la maladie

Le nombre croissant d'agents thérapeutiques qui ont fait leur apparition au cours des quatre dernières années permet d'entrevoir de nouvelles façons de maîtriser durablement les formes métastatiques du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) (figure1). Or de l'avis général, les plus prometteurs seraient les inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes. La chimiothérapie reposant sur l'emploi de docetaxel¹, l'immunothérapie à base de sipuleucel-T² et la radiothérapie au moyen de ²²³radium³ ont toutes eu des effets favorables sur la survie lors d'essais comparatifs, mais le CPRC métastatique, qui se caractérise par la croissance de la tumeur en dépit d'une testostéronémie inférieure à 7 ng/L, semble androgéno-dépendant, un trait qui, en théorie, permet d'envisager une façon de mieux maîtriser la maladie d'entrée de jeu, et ce même si plusieurs séries de traitements se révèlent nécessaires par la suite.

Les bienfaits découlant de l'inhibition de la biosynthèse des androgènes ont d'abord été observés lors d'études portant sur l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur du cytochrome P-450c17, une enzyme essentielle à la synthèse des androgènes dans les testicules, puis lors d'études similaires sur l'enzalutamide, un inhibiteur des récepteurs androgéniques. Les chercheurs à la tête de l'essai COU AA 301, un essai phare qui a été mené chez des patients ayant déjà subi un traitement par le docetaxel, ont établi un parallèle entre l'utilisation de l'acétate d'abiratérone et un avantage significatif pour la survie globale (SG) comparativement au placebo; ils en veulent

pour preuve la baisse de 35 % du rapport des risques instantanés (RRI) de décès ($p < 0,001$)⁴. Les chercheurs responsables d'un essai comparable ont constaté que l'enzalutamide avait aussi permis de prolonger la SG de façon équivalente chez des patients qui avaient déjà été traités par le docetaxel (RRI : 0,63; $p < 0,001$)⁵.

Partant de ces premières données probantes^{6,7}, des chercheurs ont réalisé deux autres études qui leur ont permis de confirmer l'efficacité des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes administrés avant la chimiothérapie. Pour revenir à l'essai COU AA 302 sur l'acétate d'abiratérone, qui a été interrompu à la suite de l'analyse intermédiaire sur l'efficacité, le RRI calculé pour la SG se chiffrait à 0,75 ($p = 0,01$), la comparaison favorisant l'acétate d'abiratérone au détriment de l'autre produit actif, la prednisone⁸. Dans le cadre de l'étude PREVAIL, qui a été interrompue pour la même raison, le RRI obtenu pour la SG s'élevait à 0,71 ($p < 0,001$), la comparaison favorisant cette fois-ci l'enzalutamide au détriment du placebo⁹. Sont également ressortis de ces deux études d'autres bienfaits extrêmement significatifs pour des paramètres d'évaluation importants sur le plan clinique, tels que la survie sans progression de la maladie.

Au terme d'une période de suivi médiane qui atteint maintenant 49,2 mois, les chercheurs constatent que l'abiratérone reste plus avantageuse pour la SG que la prednisone (RRI : 0,81; $p = 0,0033$)

ESMO : Données mises à jour et finalisées sur la survie

Les analyses mises à jour et finalisées de l'essai COU-AA-302 ont été présentées lors du congrès de

FIGURE 1 | Homologation des médicaments dirigés contre le CPRC métastatique par l'UE et les É.-U.

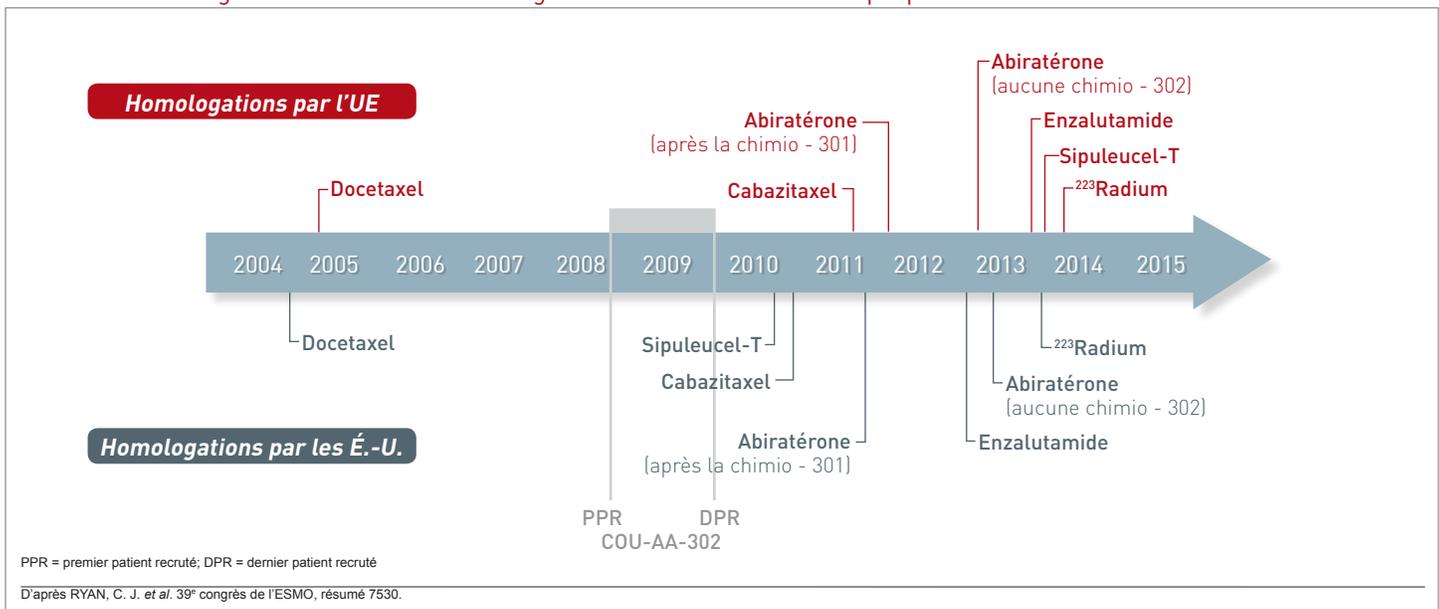
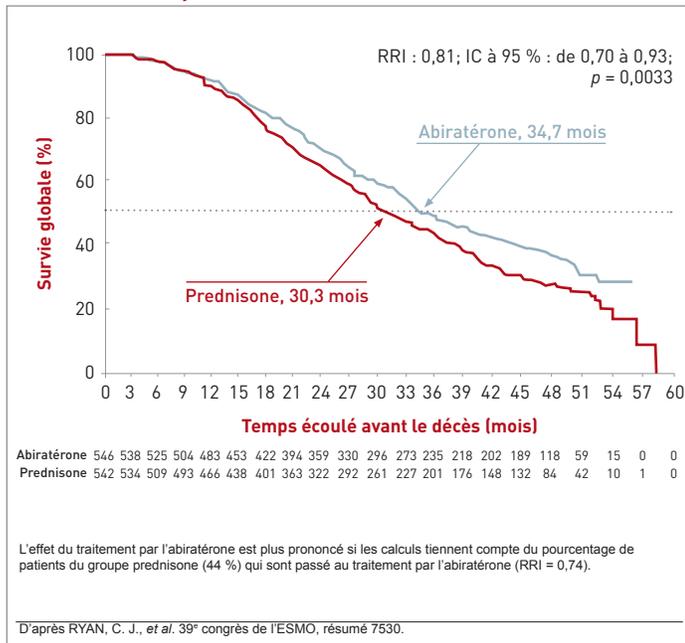


FIGURE 2 | Analyse finale de la SG lors de l'essai COU-AA-302



(RRI : 0,81; $p = 0,0033$), l'avantage conféré se chiffrant à plus de quatre mois (valeur médiane; 34,7 vs 30,3 mois) (figures 2 et 3). Notons que cet avantage pour la survie s'est concrétisé malgré le fait que 44 % des patients qui avaient initialement été affectés au groupe traité par la prednisone sont passés à celui recevant de l'acétate d'abiraterone.

De plus, les dernières données permettent de faire le rapprochement entre l'acétate d'abiraterone et une survie sans progression de la maladie confirmée par radiographie presque deux fois plus longue qu'avec la prednisone (16,5 vs 8,2 mois; $p < 0,0001$). L'acétate d'abiraterone a également permis de retarder le recours aux opiacés pour traiter la douleur d'origine cancéreuse, d'où la baisse de 28 % du risque d'une telle intervention ($p < 0,0001$) et la prolongation de près d'une année du délai moyen écoulé avant l'utilisation de ces médicaments (33,4 vs 23,4 mois) (figure 4).

Innocuité, tolérabilité et qualité de vie

L'innocuité et la tolérabilité dont a fait preuve l'acétate d'abiraterone au cours de cette longue période de suivi sont rassurantes. Comparativement à la prednisone, l'acétate d'abiraterone n'a en effet provoqué qu'une hausse modérée de l'incidence de l'œdème (31 % vs 24 %), de

2014 de la Société européenne de médecine interne cancérologique (ESMO)¹⁰. Au terme d'une période de suivi médiane qui atteint maintenant 49,2 mois, les chercheurs constatent que l'acétate d'abiraterone reste plus avantageuse pour la SG que la prednisone

FIGURE 3 | Avantage pour la SG en fonction des sous-groupes de patients de l'essai COU-AA-302

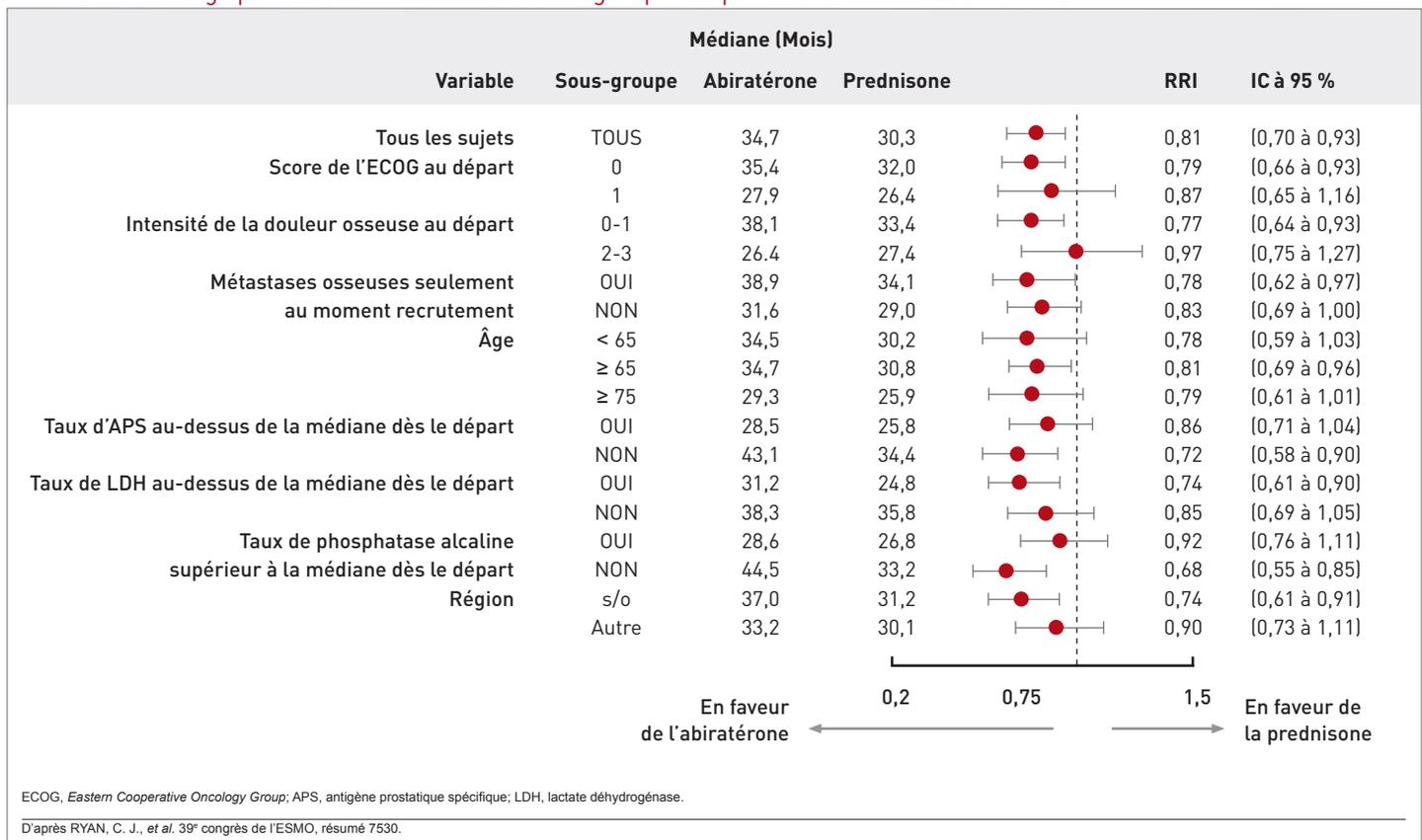
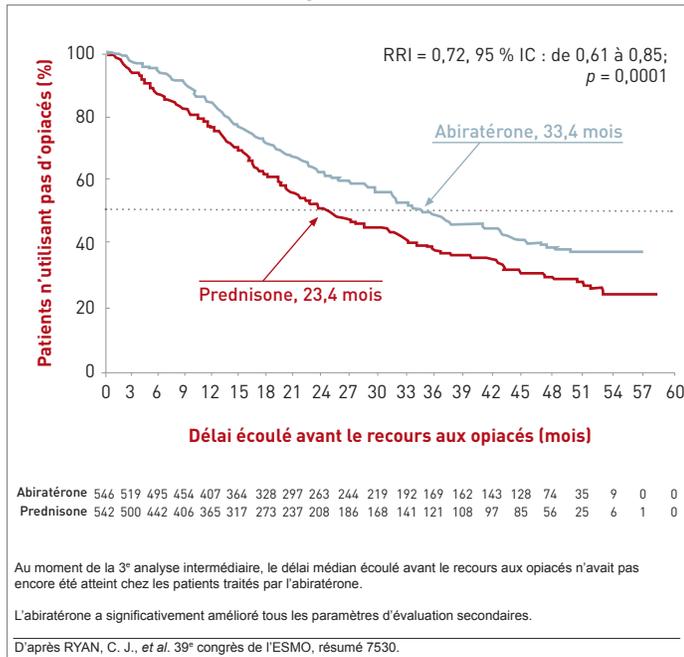


FIGURE 4 | Essai COU-AA-302 - Analyse finale du délai écoulé avant le recours aux opiacés pour soulager la douleur d'origine cancéreuse



l'hypokaliémie (19 % vs 13 %) et des troubles cardiaques (23 % vs 18 %). En revanche, l'hypertension a été plus fréquente avec l'acétate d'abiratérone (24 % vs 14 %), mais les cas de grade 3 ou plus de cet effet indésirable ou de n'importe quel autre d'ailleurs, ont été rares et la différence entre les deux médicaments n'était pas significative.

Des données publiées précédemment mettent en corrélation les résultats cliniques obtenus pendant l'essai COU-AA-302 et une amélioration de la qualité de vie¹¹. Selon l'analyse des réponses au questionnaire portant sur l'évaluation fonctionnelle du traitement du cancer de la prostate (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* [FACT-P]), l'acétate d'abiratérone a

Cet essai fournit l'analyse la plus aboutie des bienfaits exercés par un agent inhibant la biosynthèse des androgènes, confirmant ainsi son grand intérêt comme traitement de première intention.

permis d'atténuer de façon extrêmement significative ($p = 0,005$) la gêne causée par la douleur et de ralentir significativement la chute de l'indice fonctionnel de l'ECOG ($p = 0,005$). Cet essai fournit l'analyse la plus aboutie des bienfaits exercés par un agent inhibant la

biosynthèse des androgènes, confirmant ainsi son grand intérêt comme traitement de première intention.

Pour ce qui est de l'étude PREVAIL sur l'enzalutamide, les données issues d'une période de suivi du même

ordre ne sont pas encore connues, mais celles de deux sous-études ont été présentées au congrès. La première visait à évaluer les répercussions de l'enzalutamide sur la qualité de vie, y compris les complications squelettiques¹², alors que la seconde portait sur l'analyse de l'efficacité de cet agent dans un sous-groupe de 204 participants à l'étude PREVAIL (11,9 % de l'ensemble de l'effectif) qui étaient atteints d'une affection viscérale¹³.

Selon une analyse a posteriori des données recueillies chez ceux qui étaient atteints d'une affection viscérale au moment de leur recrutement, la différence entre le traitement actif et le placebo pour ce qui est de la SG n'a pas franchi le seuil de la signification statistique (RRI : 0,82; IC à 95 % : de 0,55 à 1,23). Il ressort toutefois de cette analyse que le placebo a eu un effet favorable significatif sur la survie sans progression de la maladie confirmée par radiographie en la prolongeant de 3,6 mois; le temps dira ce qu'il en sera de l'enzalutamide, puisque ce paramètre n'a pas encore pu être déterminé (RRI : 0,28; IC à 95 % : de 0,16 à 0,49). Bien qu'elles permettent uniquement de formuler des hypothèses, ces données constituent une première confirmation de l'effet direct de l'inhibition de la biosynthèse des androgènes sur les affections viscérales.

Recherche d'autres stratégies applicables en première intention

L'inhibition de l'activité androgène chez les patients aux prises avec un CPRC métastatique est de mieux en mieux acceptée comme stratégie de première intention, ce qui n'empêche pas les chercheurs d'étudier d'autres avenues thérapeutiques. À preuve, au cours d'une étude de phase II menée avec répartition aléatoire des sujets, 51 hommes atteints d'un CPRC métastatique devenu réfractaire au docetaxel ont reçu du sorafenib, un inhibiteur de la tyrosine kinase¹⁴. Comparativement aux meilleurs soins de soutien, le sorafenib a permis d'obtenir une réaction objective ou une stabilisation de la maladie chez 33,3 % des patients par rapport à 7,4 % pour le placebo ($p = 0,024$). Le faible avantage noté au chapitre de la SG n'a pas franchi le seuil de la signification statistique, mais la survie sans progression de la maladie médiane s'est chiffrée à 100 jours avec le sorafenib comparativement à 89 jours avec les meilleurs soins de soutien ($p = 0,019$).

Un autre essai de phase II, l'essai STRIDE, a servi à évaluer une association formée d'enzalutamide et de sipuleucel-T¹⁵. Des patients atteints d'un CPRC métastatique paucisymptomatique ou asymptomatique ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir de

l'enzalutamide deux semaines avant ou 10 semaines après l'amorce de leur traitement par le sipuleucel-T. Bien que cet essai n'ait pas permis de démontrer que la chronologie de l'administration de l'enzalutamide avait eu un effet quelconque sur le paramètre d'évaluation principal de cet essai, soit la réaction immunitaire attribuable aux lymphocytes T des tissus périphériques, il n'en demeure pas moins qu'il est bien représentatif des stratégies toujours plus nombreuses qui sont essayées pour savoir si la séquence dans laquelle les traitements sont administrés permet effectivement de prolonger la réaction favorable des patients.

Sur ce chapitre, deux études visant à déterminer le meilleur moment pour administrer des traitements par le docetaxel pourraient être plus intéressantes cliniquement parlant. La première, une étude rétrospective, n'a mis au jour aucune différence significative pour la SG (38,6 vs 31,4 mois), que les patients aient été traités par l'abiratérone d'abord et par le docetaxel ensuite ou vice versa¹⁶. La période de suivi de cette étude a duré 2,7 ans en moyenne; 161 patients ont reçu de l'acétate d'abiratérone en premier alors que 37 patients ont d'abord été traités par le docetaxel.

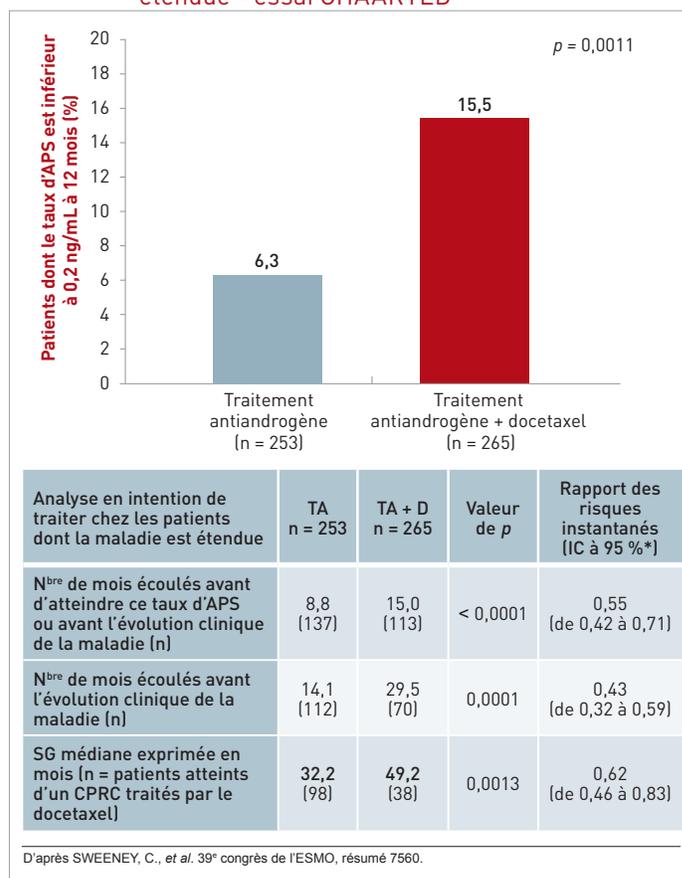
Les résultats de la deuxième étude, une mise à jour de l'essai CHARTED, ont d'abord été présentés lors

Une mise à jour de l'essai CHARTED, a d'abord été présentée lors de l'assemblée annuelle de 2014 de l'American Society of Clinical Oncology. Les résultats portent à croire que le moment optimal pour administrer le docetaxel pourrait bien être avant même que le cancer de la prostate ne devienne résistant à la castration

de l'assemblée annuelle de 2014 de l'American Society of Clinical Oncology¹⁷. Ils portent à croire que le moment optimal pour administrer le docetaxel pourrait bien être avant même que le cancer de la prostate ne devienne résistant à la castration¹⁸. L'essai CHARTED a été réalisé chez 790 hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, mais encore sensible à la castration. Or l'ajout de ce médicament au

traitement antiandrogène a permis d'obtenir une SG médiane de 57,6 mois chez ces sujets comparativement à 44 mois chez ceux ayant suivi le traitement antiandrogène seulement ($p = 0,0003$). D'après les données de l'ESMO, l'analyse s'est limitée aux 518 hommes présentant une maladie étendue et a révélé que la SG médiane était de 32,2 mois chez les sujets ayant reçu le traitement antiandrogène seulement et de 49,2 mois ($p = 0,0013$) chez ceux qui ont suivi les deux (figure 5).

FIGURE 5 | Données sur l'efficacité des traitements dans le sous-groupe de sujets dont la maladie était étendue - essai CHARTED



Établissement de la chronologie des traitements dirigés contre le CPRC métastatique

Les données de l'essai CHARTED illustrent bien comment la chronologie des traitements peut augmenter substantiellement les taux de réaction favorable et prolonger considérablement la survie. Cela dit, il faudra probablement aussi tenir compte des facteurs pronostiques ou des caractéristiques propres à chaque patient pour savoir quels traitements lui seront administrés en premier et pour décider du moment où il faudra passer au traitement suivant pour garder la maîtrise de sa maladie. Plusieurs études exploratoires présentées devant l'ESMO portaient sur ce sujet. Les chercheurs de l'une d'elles se sont penchés sur la réaction des taux d'APS, un paramètre qui avait été examiné dans plusieurs des essais cliniques importants menés avec des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes, y compris les essais COU AA-302 et PREVAIL¹⁹. Leurs résultats laissent entendre que le dosage de l'APS constitue une variable pronostique indépendante qui pourrait se révéler utile pour surveiller la réaction des patients dès le début de leur traitement. D'autres études ont plutôt été orientées vers le recensement des biomarqueurs évoquant une résistance au traitement.

Les chercheurs ont constaté que l'obtention de résultats positifs au dosage de AR V-7 était un facteur prévisionnel sensible d'une réaction moins marquée des taux d'APS et d'une SG écourtée.

Parmi ces biomarqueurs, l'un des plus prometteurs, notamment pour ce qui est de la surveillance de l'effet des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes, est probablement le variant 7 d'épissage du récepteur aux androgènes (AR V-7). Lors d'une étude présentée au congrès, les chercheurs ont constaté que l'obtention de résultats positifs

au dosage de ce variant était un facteur prévisionnel sensible d'une réaction moins marquée des taux d'APS et d'une SG écourtée, que les patients soient traités à l'aide d'abiraterone ou d'enzalutamide²⁰. Bien que les auteurs aient tenu à préciser que ces données sont encore provisoires, il n'en demeure pas moins qu'elles témoignent des travaux de grande envergure qui sont réalisés pour déterminer le moment où un changement de traitement s'impose durant l'évolution de la maladie.

Résumé

L'analyse finale des données sur la SG générées lors de l'essai COU-AA-302 et les données de l'étude PREVAIL ont permis de hisser l'acétate d'abiraterone et l'enzalutamide au rang de traitements de première intention envisageables dans les cas de CPRC métastatique. Cela dit, les données présentées lors du congrès de l'ESMO mettent en lumière les efforts constants déployés pour comprendre dans quel ordre les options thérapeutiques sans cesse plus nombreuses peuvent le mieux prolonger la survie au maximum. Une conduite à tenir à la fois rationnelle et systématique pourrait commencer à poindre advenant que les biomarqueurs se révèlent utiles pour caractériser l'activité de la maladie et l'intérêt relatif des traitements existants. ●

Références

1. TANNOCK, I. F. *et al.* « Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer », *N Engl J Med*, vol. 351, 2004, p. 1502-1512.
2. KANTOFF, P. W. *et al.* « Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer », *N Engl J Med*, vol. 363, 2010, p. 411-422.
3. PARKER, C. *et al.* « Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer », *N Engl J Med*, vol. 369, 2013, p. 213-223.
4. DE BONO, J. S., *et al.* « Abiraterone and increased survival in

- metastatic prostate cancer », *N Engl J Med*, vol. 364, 2011, p. 1995-2005.
5. SCHER, H. I., *et al.* « Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy », *N Engl J Med*, vol. 367, 2012, p. 1187-1197.
6. ATTARD, G. *et al.* « Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer », *J Clin Oncol* [journal officiel de l'American Society of Clinical Oncology], vol. 27, 2009, p. 3742-3748.
7. SCHER, H. I., *et al.* « Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study », *Lancet*, vol. 375, 2010, p. 1437-1446.
8. RYAN, C. J., *et al.* « Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy », *N Engl J Med*, vol. 368, 2013, p. 138-148.
9. BEER, T. M., *et al.* « Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy », *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 424-433.
10. RYAN, C. J., M. R. Smith, K. Fizazi et K. Miller. « Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients without prior chemotherapy », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 7530.
11. RATHKOPF, D. E., *et al.* « Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302) », *Eur Urol*, 2014, diffusé en ligne avant impression, 6 mars.
12. LORIOT, Y., K. Miller, C. N. Sternberg et K. Fizazi. « Impact of enzalutamide on skeletal-related events, pain, and quality of life in the PREVAIL trial », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 762P.
13. HIGANO, C. S., J. Alumkal, S. Chowdhury et Y. Loriot. « Response rates and outcomes with enzalutamide for patients with metastatic castration resistant prostate cancer and visceral disease in the PREVAIL trial », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 767P.
14. KRAMER, G., A. Maj-Hes, A. Hobisch et S. F. Shariat. « Multicenter, randomized, double-blind phase II study of sorafenib compared to placebo with best supportive care after failure of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 773P.
15. PETRYLAK, D. P., D. I. Quinn, R. Dreicer et E. S. Antonarakis. « STRIDE, a randomized, phase 2, open-label study of sipuleucel-T with concurrent versus sequential enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 774P.
16. ZAFEIRIOU, Z., R. Ferraldeschi, A. Omlin et C. Pezaro. « Sequencing docetaxel and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 791P.
17. SWEENEY, C., Y. Chen, M. Carducci et G. Liu pour l'American Society of Clinical Oncology. « Impact on overall survival with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer; an ECOG-led phase III randomized trial », 2014, Chicago, É.-U. Résumé LBA-2.
18. SWEENEY, C., Y. Chen, M. Carducci et G. Liu. « Chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone naive high volume newly metastatic prostate cancer: ECOG led phase III randomized trial », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 7560.
19. FUEREA, A. C., G. Baciarello, C. Massard et L. Abiges Sauvin. « Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with mCRPC treated with next-generation androgen pathway inhibitors », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 796P.
20. ANTONARAKIS, E. S., C. Lu, H. Wang et B. Luber. « AR-V7 splice variant and resistance to enzalutamide and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: overall survival results », 39^e congrès de l'ESMO, 2014. Résumé 7980.

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto Inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto Inc. © 2014. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}