



# Τα νέα από τις κλινικές μελέτες στον mCRPC

**Κων/νος Χατζημουρατίδης**  
Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας  
Β' Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ



# Δήλωση Συμφερόντων

---

- **Ερευνητικά πρωτόκολλα: Amgen, Astellas, Ferring, Janssen Cilag, GSK, Pharmaserve Lilly, Merck**
- **Ομιλίες, Συμβουλευτικές Υπηρεσίες: Amgen, Janssen Cilag, GSK, Pharmaserve Lilly, Vivus**



# Επιλογές μετά τη δοσεταξέλη

Μελέτη	Σχήμα	Σύγκριση	Ανταπόκριση PSA > 50%	Πρόοδος του PSA (μήνες)	Εξέλιξη του όγκου (μήνες)	Επιβίωση
	Δοσεταξέλη	-	10	5,9		21.8
TROPIC	Καμπαζιταξέλη + Πρεδνιζόνη	Μιτοξαντρόνη + Πρεδνιζόνη	39.2 vs 17.8	6.4 vs 3.1	8.8 vs 5.4	15.1 vs 12.7
COU- AA-301	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη	Placebo + Πρεδνιζόνη	29.5 vs 5.5	8.5 vs 6.6	5.6 vs 3.6	15.8 vs 11.2
AFFIRM	Ενζαλουταμίδη (± Στεροειδή)	Placebo (± Στεροειδή)	54 vs 2	8.3 vs 3	8.3 vs 2.9	18.4 vs 13.6
ALSYM PCA	Ράδιο-223	Placebo	-	↓49%	-	14.9 vs 11.3

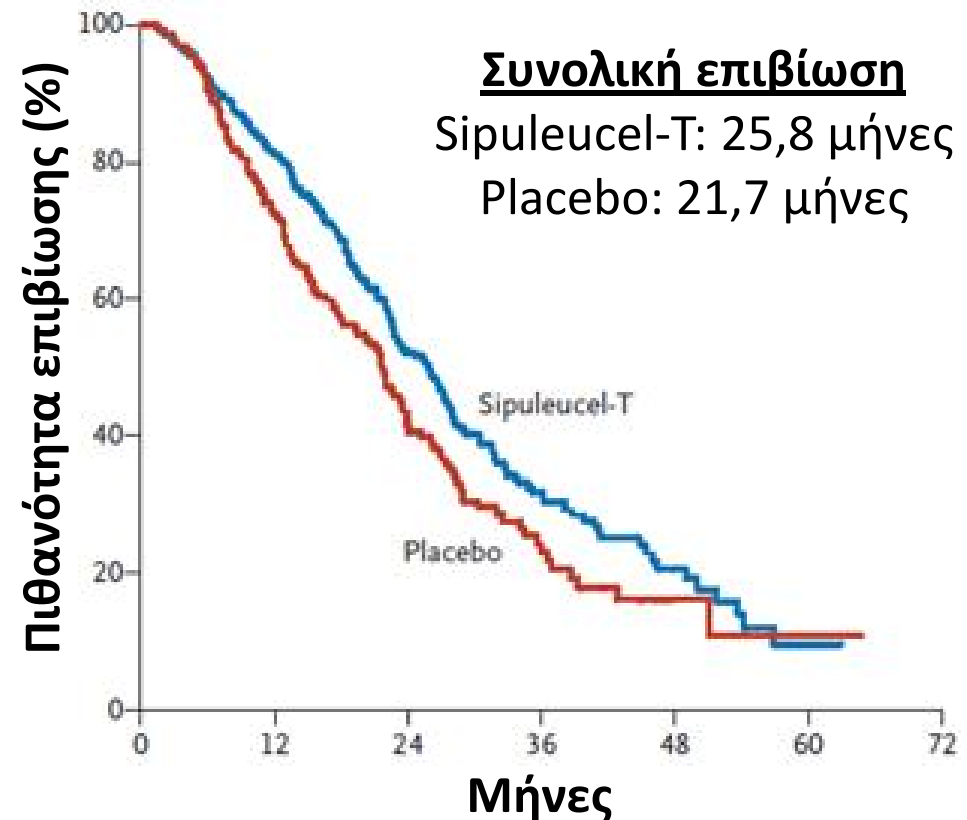
Heck et al. *BJU International* 2012, de Bono JS et al. *Lancet* 2010;376:1147-1154,  
Fizazi K et al. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992, Scher HI et al. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197,  
Parker C, et al. *NEJM* 2013;369:213-223



# Ανοσοθεραπεία με Sipuleucel-T

FDA έγκριση για τον ασυμπτωματικό ή ελάχιστα συμπτωματικό, μεταστατικό, ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη

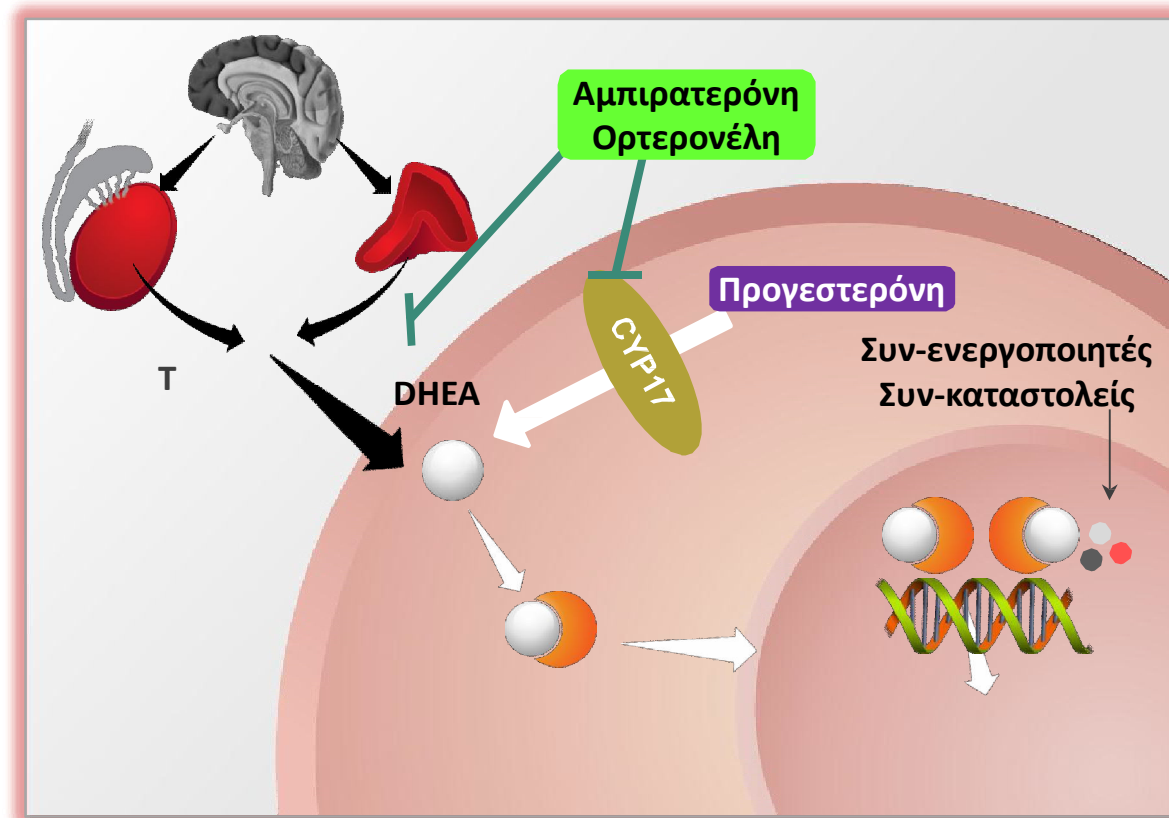
- Συλλογή λευκών αιμοσφαιρίων από τον ασθενή (λευκαφαίρεση)
- Επώαση με PAP-GM-CSF
- 3 δόσεις ανά 2 εβδομάδες
- Κάθε δόση περιέχει τουλάχιστον  $50 \times 10^6$  αυτόλογα CD54<sup>+</sup> κύτταρα



Kantoff PW, et al. N Engl J Med 2010;363:411-422



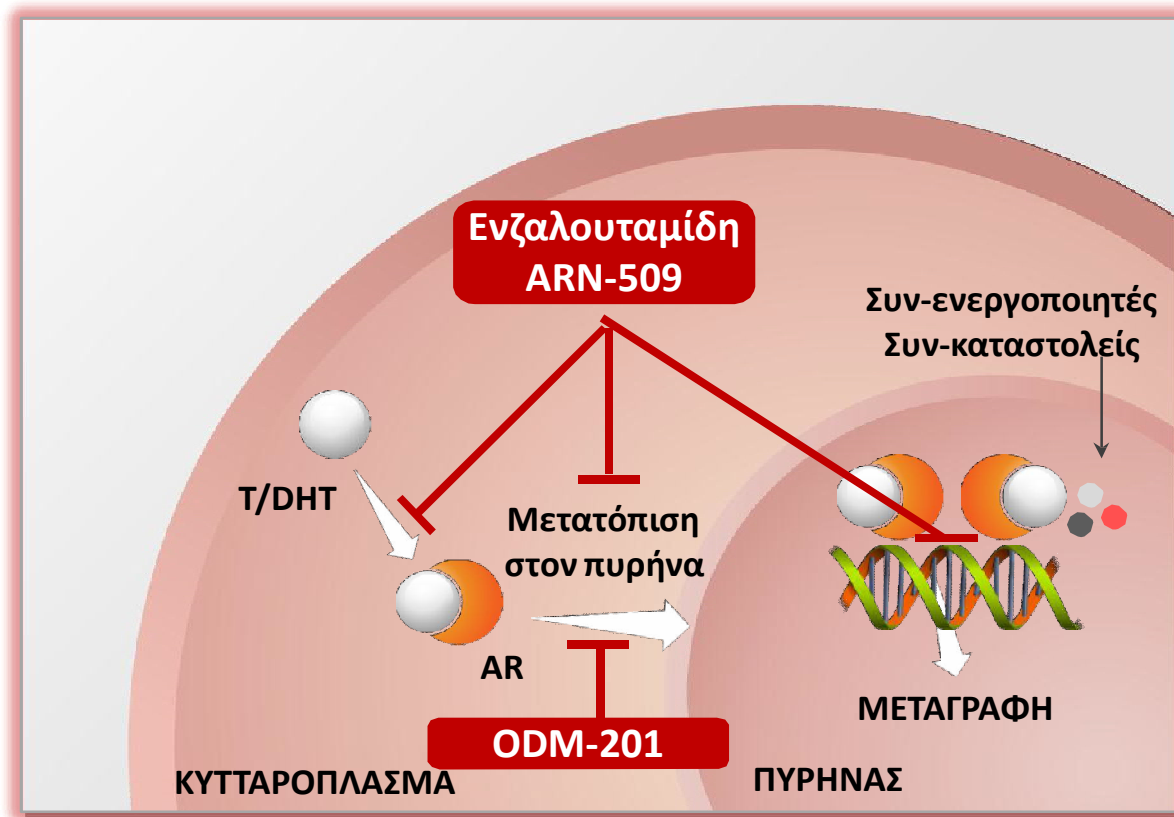
# Έμμεση στόχευση του AR



Hu R, et al. Expert Rev Endocrinol Metab 2010;5:753-764  
Heinlein CA, Chang C. Endocr Rev 2004;25:276-308



# Άμεση στόχευση στον AR



Tran C, et al. *Science* 2009;324:787-790

Clegg NJ, et al. *Cancer Res* 2012;72:1494-1503

Leibowitz-Amit R, Joshua AM. *Curr Oncol* 2012;19:S22-31



# Οξική αμπιρατερόνη (Zytiga<sup>®</sup>)

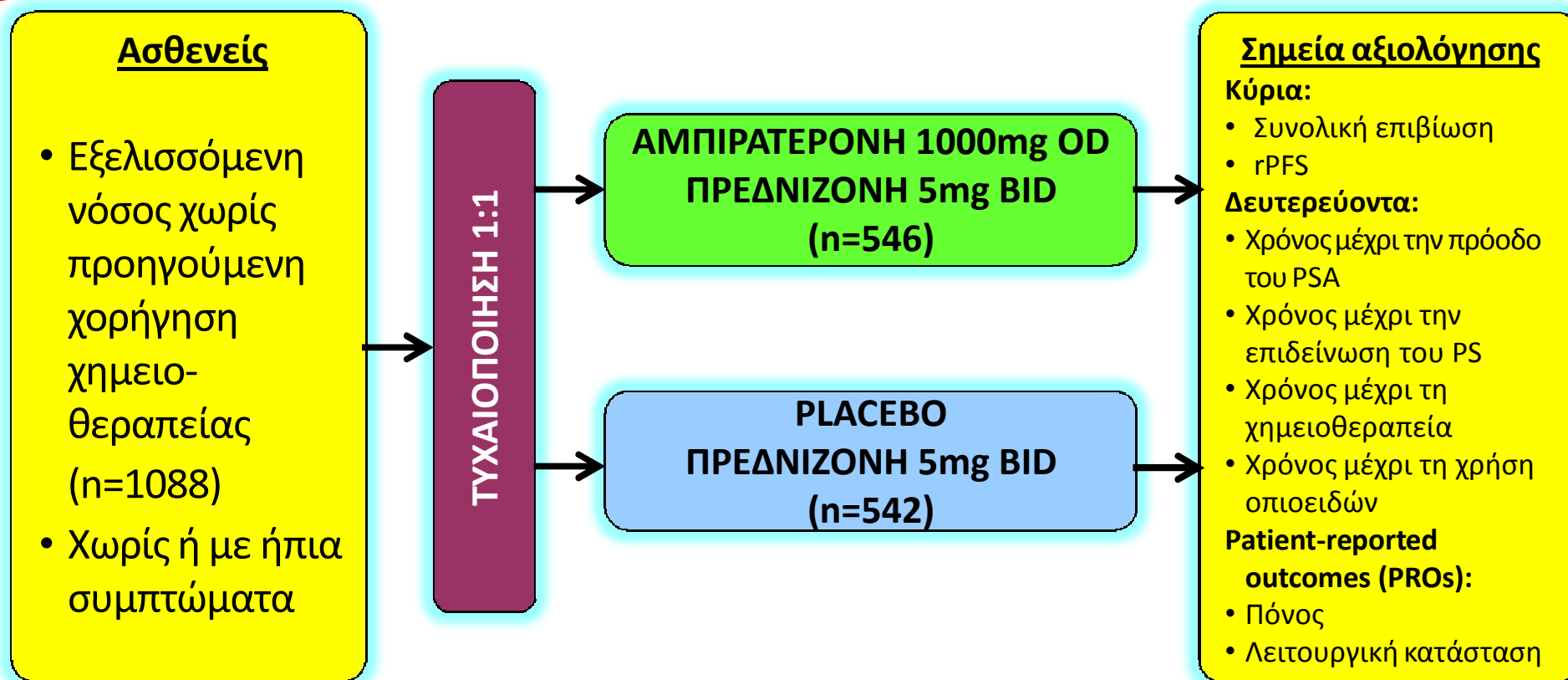
Αναστολέας της βιοσύνθεσης των ανδρογόνων  
Αναστέλλει την παραγωγή της τεστοστερόνης σε 3 θέσεις: στους όρχεις, στα επινεφρίδια και στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη



Attard G, et al. Clin Cancer Res 2011; 17:1649-1657



# Σχεδιασμός της COU-AA-302



- Διαστρωμάτωση με βάση το ECOG performance status 0 vs.1
- Μελέτη φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Πραγματοποιήθηκε σε 151 κέντρα σε ΗΠΑ, Ευρώπη, Αυστραλία, Καναδά

**Ryan CJ, et al. N Engl J Med 2013;368:138-148**





# COU-AA-302: Ορισμός της επιβίωσης ελεύθερης ακτινολογικά επιβεβαιωμένης εξέλιξης

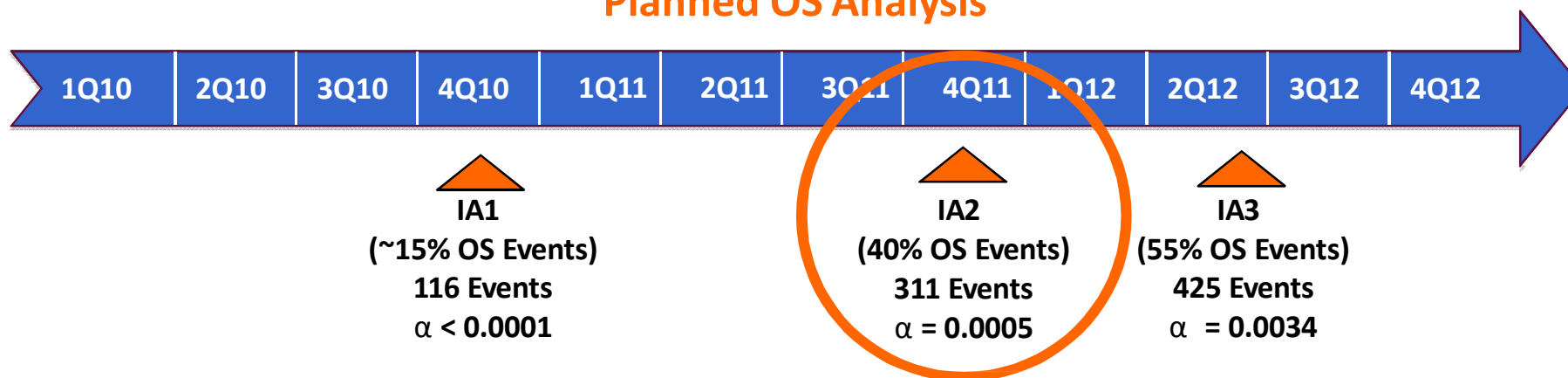
- **Πρόοδος της νόσου με το σπινθηρογράφημα οστών:**  
Προσαρμοσμένα κριτήρια του Prostate Cancer Working Group 2 Consensus
  - ‘Τυφλός’ κεντρικός έλεγχος από ακτινολόγο
  - < 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση
    - $\geq 2$  νέες οστικές βλάβες + 2 επιπλέον στην επιβεβαίωση (“2+2”)
  - $\geq 12$  εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση
    - $\geq 2$  νέες οστικές βλάβες με επακόλουθη επιβεβαίωση
- Πρόοδος της νόσου (βλάβες μαλακών ιστών) με CT ή MRI με βάση τα τροποποιημένα **κριτήρια RECIST**
- **Θάνατος** από οποιαδήποτε αιτία



# COU-AA-302: στατιστικό πλάνο (n=1088)

Overall assumption	rPFS	OS
$\alpha$	0.01	0.04
Power	91%	85%
HR	0.67	0.80
Expected events	378	773

## Planned OS Analysis



IA = interim analysis.  $H_0$ , HR=1.0.

Ryan CJ, et al. N Engl J Med 2013;368:138-148



# **IDMC: διακοπή της χορήγησης εικονικού φαρμάκου στη 2<sup>η</sup> διάμεση ανάλυση**

- **Φεβρουάριος 2012**
  - **Οι ερευνητές και οι σπόνσορες παρέμειναν 'τυφλοί'**
  - **Η συνολική επιβίωση, η επιβίωση ακτινολογικά ελεύθερης νόσου και όλα τα δευτερεύοντα σημεία αξιολόγησης ευνοούν την αμπιρατερόνη**
  - **Συστήθηκε η διακοπή της χορήγησης εικονικού φαρμάκου. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν στη συνέχεια αμπιρατερόνη**



# Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (n=546)	Placebo + Πρεδνιζόνη (n=542)
Μέση ηλικία, έτη (εύρος)	71 (44-95)	70 (44-90)
Μέση τιμή από την διάγνωση μέχρι την πρώτη δόση (έτη)	5.5	5.1
Μέση τιμή PSA (ng/mL)	42.0	37.7
Μέση τιμή τεστοστερόνης (ng/dL)	40.0	40.0
Μέση τιμή αλκαλικής φωσφατάσης (IU/L)	93.0	90.0
Μέση τιμή αιμοσφαιρίνης (g/dL)	13.0	13.1
Μέση τιμή LDH IU/L)	187.0	184.0
Gleason score (≥8)	54%	50%
Οστικές μεταστάσεις	83%	80%
>10 οστικές βλάβες	49%	47%
Μεταστάσεις σε μαλακούς ιστούς ή λεμφαδένες	49%	50%
Πόνος (BPI Short Form) 0-1	66%	64%



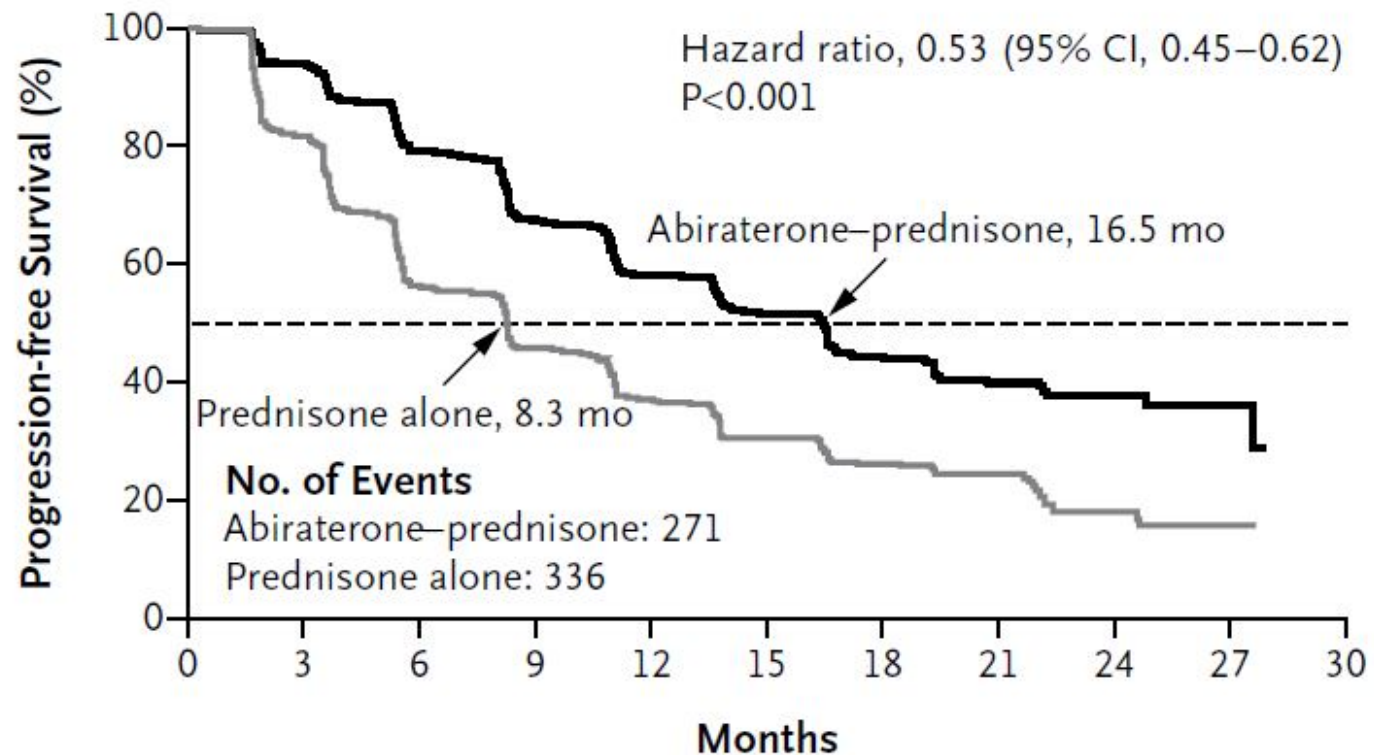
# Διάρκεια της αγωγής και λόγοι διακοπής

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (n=540)	Placebo + Πρεδνιζόνη (n=542)
Μέση διάρκεια παρακολούθησης	22.2 μήνες	
Μέσος αριθμός κύκλων (εύρος)	15 (1-33)	9 (1-31)
Διακοπή της θεραπευτικής αγωγής	69%	84%
Αίτια διακοπής της θεραπευτικής αγωγής		
Ακτινολογική εξέλιξη μόνο	21%	30%
Κλινική εξέλιξη* μόνο	21%	25%
Ακτινολογική και κλινική εξέλιξη	11%	10%
Ανεπιθύμητες ενέργειες	7%	5%
Απόσυρση συγκατάθεσης	6%	9%
Άλλο αίτιο	4%	5%

\*Κλινική εξέλιξη: πόνος που απαιτεί οπιοειδή, χημειοθεραπεία, ανακουφιστική ακτινοθεραπεία, μείωση του ECOG PS, χειρουργική παρέμβαση



# Επιβίωση ελεύθερης ακτινολογικής εξέλιξης (rPFS)

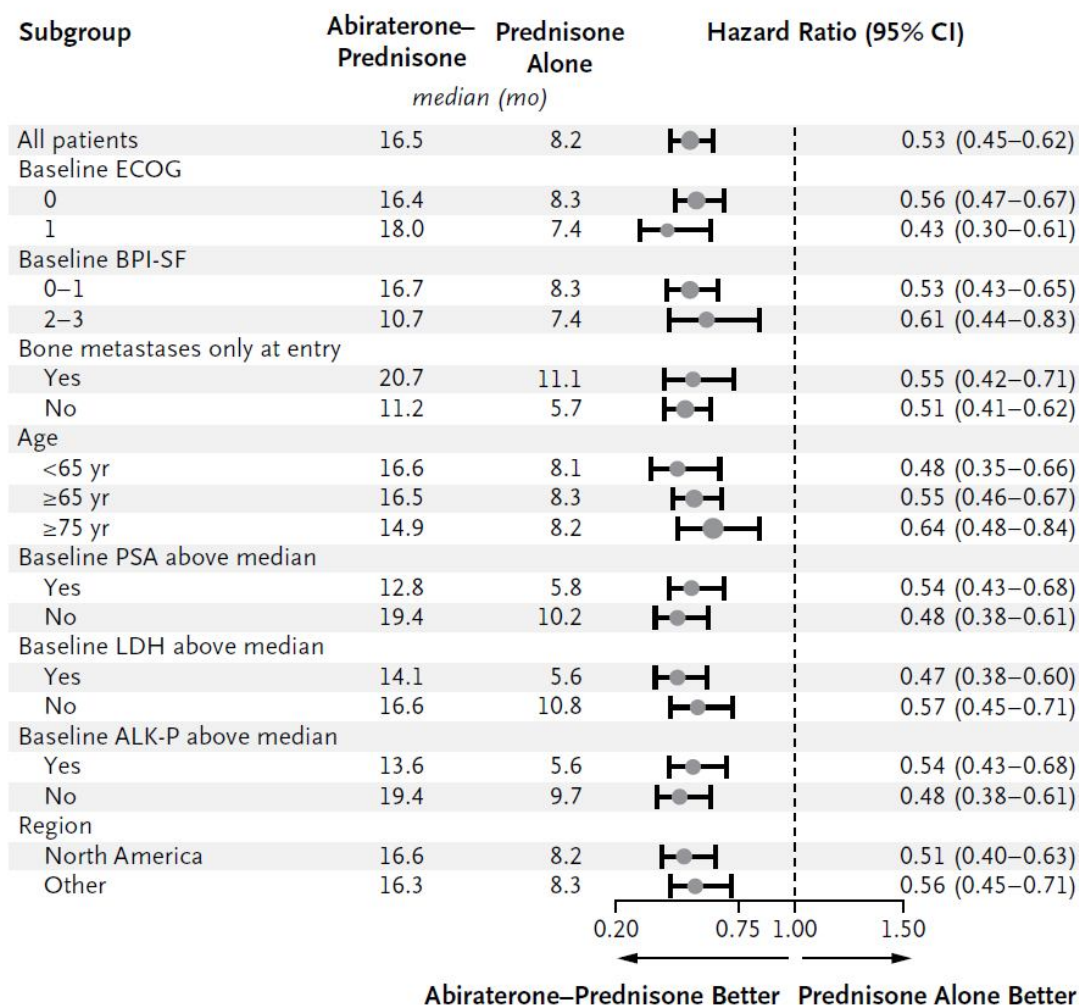


## No. at Risk

Abiraterone–prednisone	546	485	389	311	240	195	155	85	38	9	0
Prednisone alone	542	406	244	177	133	100	80	37	14	1	0

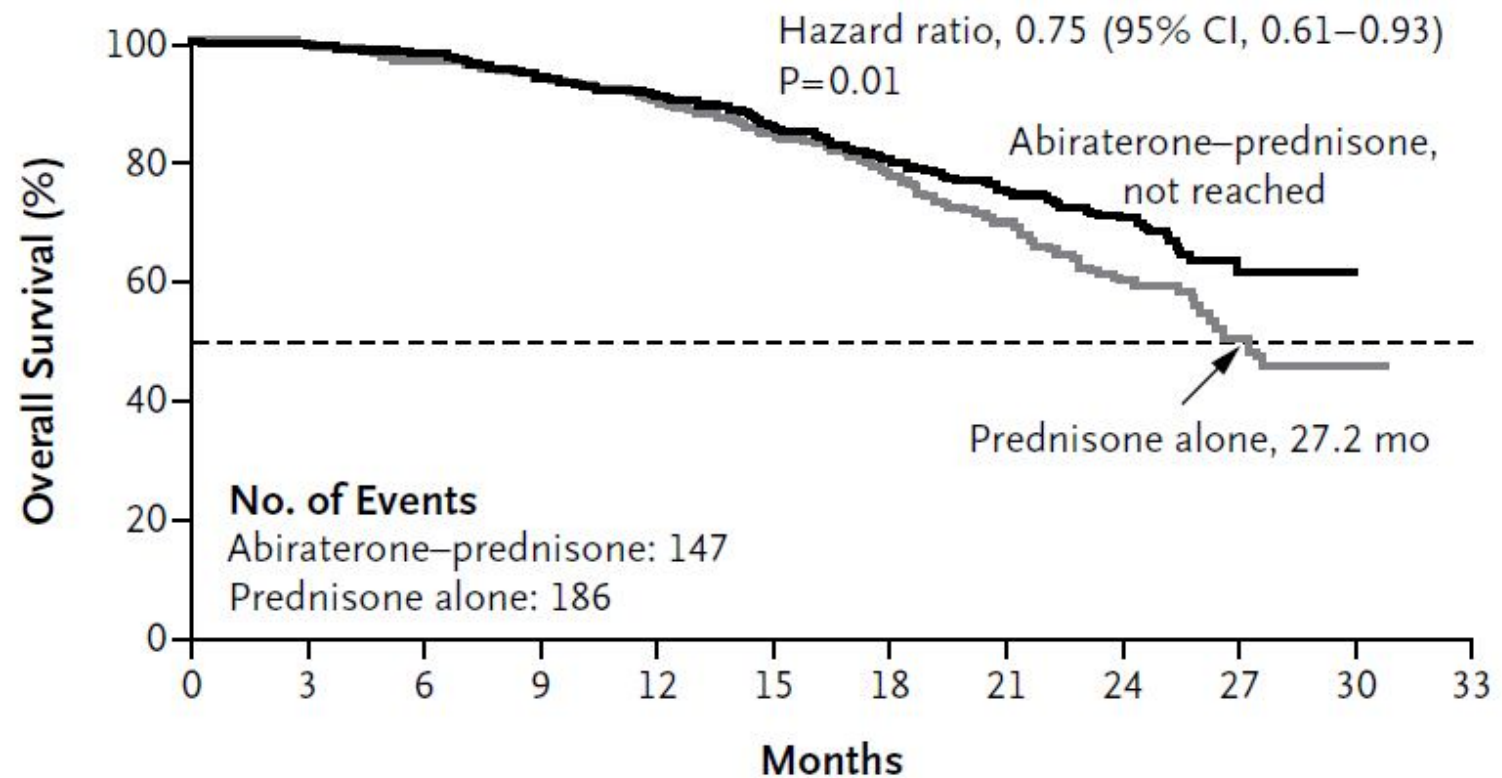


# Η μείωση του κινδύνου εξέλιξης (rPFS) αφορά κάθε υποομάδα ασθενών





# Συνολική επιβίωση



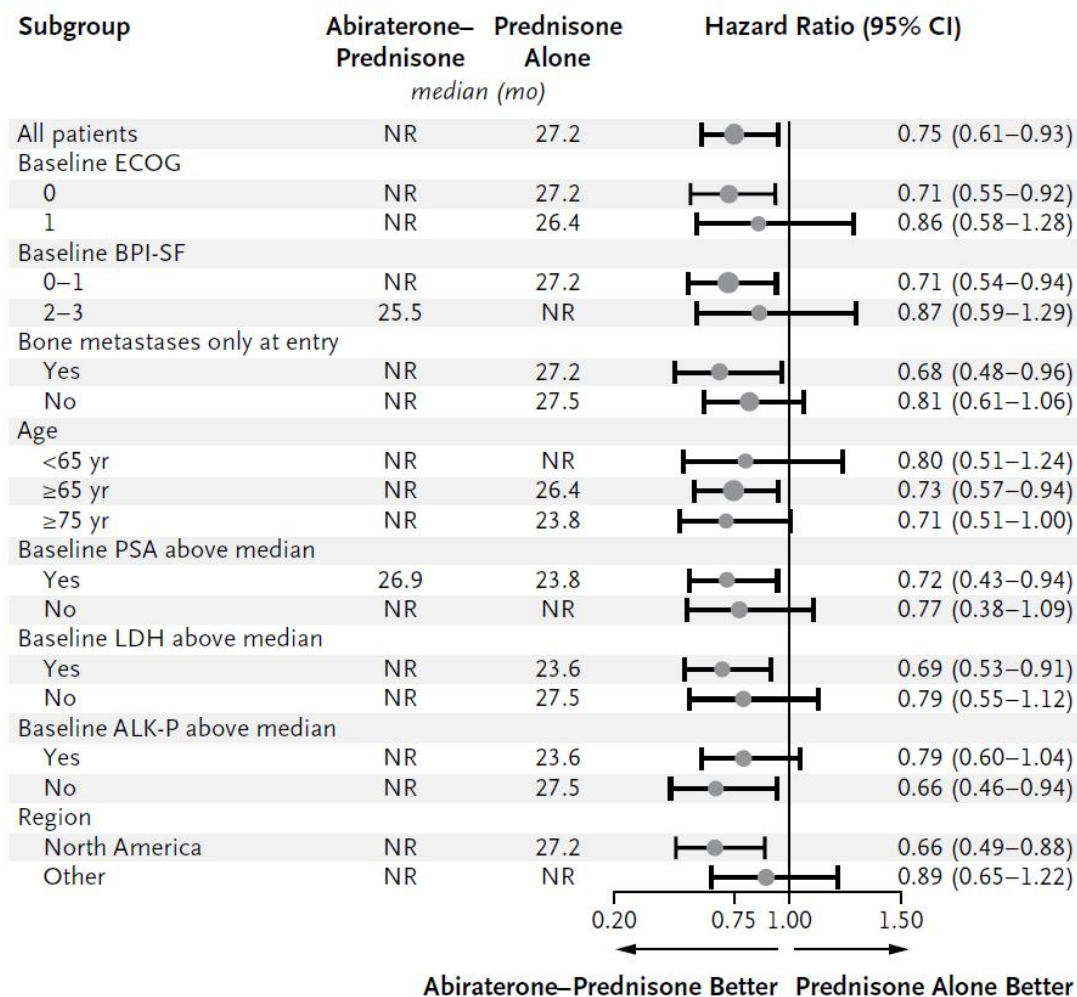
## No. at Risk

Abiraterone–prednisone	546	538	524	503	482	452	412	258	120	27	0	0
Prednisone alone	542	534	509	493	465	437	387	237	106	25	2	0





# Η παράταση της συνολικής επιβίωσης αφορά κάθε υποομάδα ασθενών





# Δευτερεύοντα σημεία αξιολόγησης

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (n=546)	Placebo + Πρεδνιζόνη (n=542)	p
Μέσος χρόνος μέχρι την έναρξη χρήσης οπιοειδών για τον καρκινικό πόνο (μήνες)	NR	23.7	<0,001
Μέσος χρόνος μέχρι την έναρξη χημειοθεραπείας (μήνες)	25.2	16.8	<0,001
Μέσος χρόνος μέχρι τη μείωση του ECOG performance score για $\geq 1$ βαθμό (μήνες)	12.3	10.9	0,005
Μέσος χρόνος μέχρι την πρόοδο του PSA (μήνες)	11.1	5.6	<0,001

NR: Not Reached



# Ερευνητικά σημεία αξιολόγησης

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (n=546)	Placebo + Πρεδνιζόνη (n=542)	p
Μέσος χρόνος μέχρι την έναρξη του πόνου	26,7 μήνες	18,4 μήνες	0,049
Μέσος χρόνος μέχρι τη μείωση της λειτουργικής κατάστασης (FACT-P total score)	12,7 μήνες	8,3 μήνες	0,003
Ασθενείς με $\geq 50\%$ μείωση του PSA	62%	24%	<0,0001
Ανταπόκριση με βάση τα κριτήρια RECIST			
Αντικειμενική ανταπόκριση	36%	16%	<0,0001
Σταθερή νόσος	61%	69%	
Εξελισσόμενη νόσος	2%	15%	



# Patient-reported outcomes

Μέσος χρόνος μέχρι το συμβάν (μήνες)	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη	Placebo + Πρεδνιζόνη	P value	Hazard ratio (95% CI)
<b>Εξέλιξη του πόνου</b>				
Average pain intensity	26.7	18.4	0.0490	0.817 (0.668-0.999)
Worst pain intensity	26.7	19.4	0.109	0.845 (0.688-1.038)
Pain interference	10.3	7.4	0.005	0.792 (0.674-0.931)
<b>Functional status degradation</b>				
FACT-P total score	12.7	8.3	0.003	0.778 (0.659-0.918)
Physical well-being	14.8	11.1	0.002	0.759 (0.637-0.904)
Social/Family well-being	18.4	16.6	0.528	0.94 (0.775-1.139)
Emotional well-being	22.1	14.2	0.001	0.714 (0.586-0.869)
Functional well-being	13.3	8.4	0.001	0.76 (0.644-0.898)
Prostate cancer subscale	11.1	5.8	< 0.001	0.703 (0.598-0.827)

Basch E, et al. *Lancet Oncol* 2013;14:1193-1199



# Η επακόλουθη αγωγή ήταν συχνή

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (n=546) n (%)	Placebo + Πρεδνιζόνη (n=542) n (%)
Αριθμός ασθενών στους οποίους επιλέχθηκε κάποια επακόλουθη αγωγή	242 (44.3)	327 (60.3)
Δοσεταξέλη	207 (37.9)	287 (53)
Καμπαζιταξέλη	45 (8.2)	52 (9.6)
Κετοκοναζόλη	39 (7.1)	63 (11.6)
Sipuleucel-T	27 (4.9)	24 (4.4)
Αμπιρατερόνη*	26 (4.8)	54 (10)

\* Πριν από την αποτυφλοποίηση



# Ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών σε $\geq 15\%$ των ασθενών

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (%)	Placebo + Πρεδνιζόνη (%)
Κόπωση	39	34
Πόνος στην πλάτη	32	32
Αρθραλγία	28	24
Ναυτία	22	22
Δυσκοιλιότητα	23	19
Εξάψεις	22	18
Διάρροια	22	18
Οστικός πόνος	20	19
Μυϊκός σπασμός	14	20
Πόνος στα άκρα	17	16
Βήχας	17	14



# Ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερου ενδιαφέροντος

	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (%)		Placebo + Πρεδνιζόνη (%)	
	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί 3 ή 4	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμοί 3 ή 4
Κατακράτηση υγρών ή οίδημα	28	< 1	24	2
Υποκαλιαιμία	17	2	13	2
Υπέρταση	22	4	13	3
Καρδιακές διαταραχές	19	6	16	3
Κολπική μαρμαρυγή	4	1	5	< 1
Αύξηση ALT (SGPT)	12	5	5	< 1
Αύξηση AST (SGOT)	11	3	5	< 1



# Η τρίτη διάμεση ανάλυση (IA3)

Μέσος χρόνος παρακολούθησης: 27, 1 μήνες

Αποτέλεσμα	Αμπιρατερόνη + Πρεδνιζόνη (μο, μήνες)	Placebo + Πρεδνιζόνη (μο, μήνες)	HR (95% CI)	p-value
rPFS	16.5	8.3	0.53 (0.45, 0.62)	< 0.0001
Συνολική επιβίωση	35.3	30.1	0.79 (0.66, 0.96)	0.0151 *
Χρόνος μέχρι την έναρξη χρήσης οπιοειδών	NR	23.7	0.71 (0.59, 0.85)	0.0002
Χρόνος μέχρι την έναρξη χημειοθεραπεία	26.5	16.8	0.61 (0.51, 0.72)	< 0.0001
Χρόνος μέχρι την επιδείνωση του ECOG-PS	12.3	10.9	0.83 (0.72, 0.94)	0.0052
Χρόνος μέχρι την πρόοδο του PSA	11.1	5.6	0.50 (0.43, 0.58)	< 0.0001

\* Προκαθορισμένο επίπεδο  $\alpha = 0,0035$

Saad F, et al. J Urol 2013;189 (suppl 4):e293 (abstract 713)

Rathkopf D, et al. J Clin Oncol 2013;31: (suppl, abstract 5009)





# Η αλκαλική φωσφατάση και το PSA αποτελούν προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου

mCRPC χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (COU-AA-302)

	Αρχική τιμή		Μετά 4 κύκλους	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
<b>rPFS</b>				
Αλκαλική φωσφατάση ↑	1.48 (1.186-1.848)	0.001	1.720 (1.272-2.327)	<0.001
PSA ↑	1.426 (1.125-1.806)	0.003	2.008 (1.446-2.79)	<0.001
<b>Συνολική επιβίωση</b>				
Αλκαλική φωσφατάση ↑	1.82 (1.406-2.356)	<0.001	2.08 (1.536-2.816)	<0.001
PSA ↑	1.869 (1.425-2.453)	< 0.001	2.282 (1.637-3.182)	< 0.001
<b>Πρόοδος PSA</b>				
Αλκαλική φωσφατάση ↑	1.32 (1.078-1.617)	0.007	2.213 (1.74-2.815)	<0.001
PSA ↑	1.274 (1.015-1.598)	0.037	1.839 (1.318-2.565)	< 0.001

PSA ↑: >102.6ng/ml, Αλκαλική φωσφατάση ↑: > των φυσιολογικών τιμών

**Yu EY, et al. J Clin Oncol 2014;32: (suppl 4, abstr 27)**



## Η αμπιρατερόνη είναι αποτελεσματική ανεξάρτητα του βαθμού διαφοροποίησης (Gleason score)

	Gleason score < 8				Gleason score ≥ 8			
	Μέση διάρκεια (μήνες)		HR (95% CI)	P	Μέση διάρκεια (μήνες)		HR (95% CI)	p
	AA	P			AA	P		
<b>mCRPC μετά δοσεταξέλη (COU-AA-301)</b>								
n	342	161			356	189		
OS	16.3	13.4	0.82 (0.64-1.04)	0.1041	15.5	10.3	0.61 (0.49-0.76)	<0.0001
rPFS	6.4	5.5	0.7 (0.56-0.86)	0.0009	5.6	2.9	0.58 (0.48-0.72)	<0.0001
TTPP	8.6	8.5	0.78 (0.56-1.08)	0.1346	8.4	5.6	0.47 (0.33-0.65)	<0.0001
<b>mCRPC χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (COU-AA-302)</b>								
n	225	254			263	254		
OS	NR	31	0.72 (0.54-0.97)	0.0295	31.6	30	0.84 (0.64-1.09)	0.1786
rPFS	16.5	8.2	0.44 (0.35-0.56)	<0.0001	13.8	8.2	0.61 (0.48-0.77)	<0.0001
TTPP	11.1	5.6	0.53 (0.42-0.66)	<0.0001	11	5.6	0.47 (0.38-0.59)	<0.0001

Fizazi K, al. J Clin Oncol 2014;32: (suppl 4, abstr 20)



## Η μεγαλύτερης διάρκειας προηγούμενη ορμονική θεραπεία αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου

mCRPC χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (COU-AA-302)

Μέση διάρκεια (μήνες)	GnRH αγωνιστής				Αντιανδρογόνο			
	≤ 37		> 37		≤ 16		>16	
Θεραπευτική αγωγή	AA	P	AA	P	AA	P	AA	P
rPFS (μέση, μήνες)	14.4	8.1	16.6	10.9	13.7	8	17.2	9.7
HR	0.48		0.55		0.53		0.51	
95%CI	0.38-0.6		0.44-0.7		0.43-0.67		0.41-0.64	
p	<0.0001		<0.0001		<0.0001		<0.0001	

AA: Abiraterone acetate, P: Placebo, HR: Hazard Ratio



# Ανταπόκριση στις νεώτερες ορμονικές θεραπείες μετά τη χορήγηση αμπιρατερόνης (I)

mCRPC χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (COU-AA-302)

	Αμπιρατερόνη και μετά αμπιρατερόνη (n=55)	Αμπιρατερόνη και μετά ενζαλουταμίδη (n=33)
Μέση τιμή για την πρόοδο του PSA στην επόμενη θεραπευτική αγωγή (μήνες)	3.9	2.8
Ανταπόκριση στην επόμενη θεραπευτική αγωγή	27 (49%)	22 (67%)
Κλινικά συμπτώματα	10 (18%)	4 (12%)
CT/MRI/Bone scans	1 (2%)	1 (3%)
Τιμές PSA	24 (44%)	22 (67%)
Άλλα	0	1 (3%)
Χορήγηση χημειοθεραπείας	38 (69%)	22 (33%)

Smith MR, et al. J Clin Oncol 2014;32: (suppl 4, abstr 21)



# Ανταπόκριση στις νεώτερες ορμονικές θεραπείες μετά τη χορήγηση αμπιρατερόνης (II)

mCRPC χωρίς προηγούμενη χημειοθεραπεία (COU-AA-302)

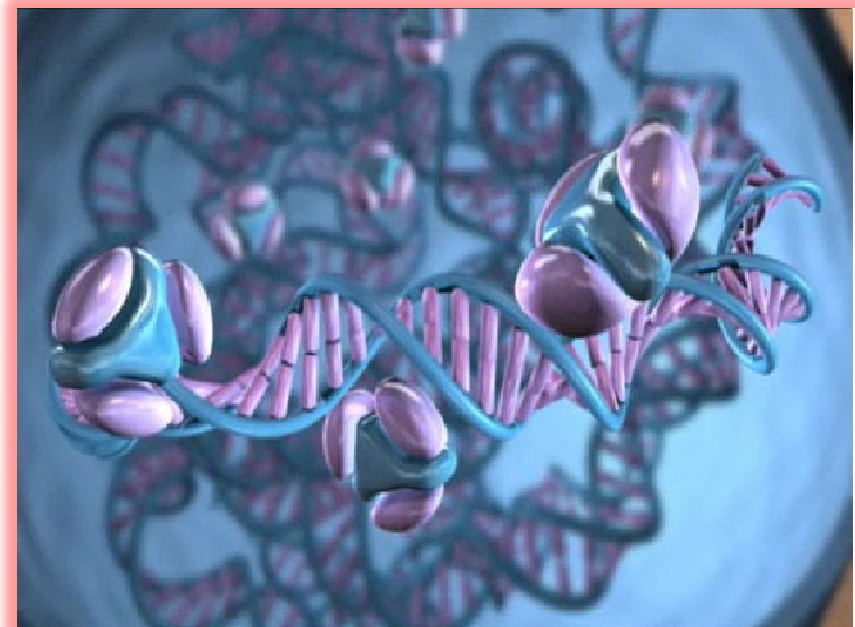
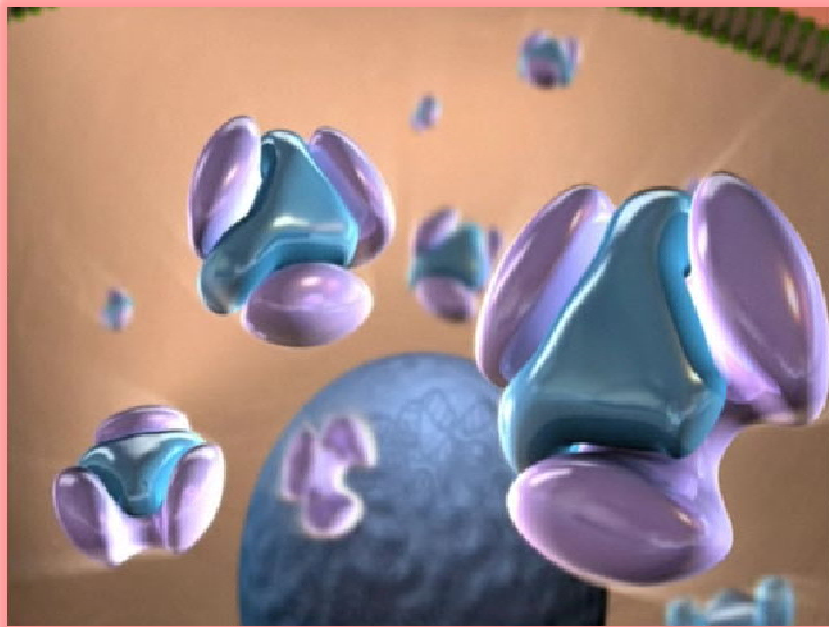
Αίτια διακοπής της επόμενης θεραπευτικής αγωγής	Αμπιρατερόνη και μετά αμπιρατερόνη (n=55)	Αμπιρατερόνη και μετά ενζαλουταμίδη (n=33)
Ακτινολογική εξέλιξη	10 (18%)	5 (15%)
Κλινική εξέλιξη	17 (31%)	9 (27%)
Πρόοδος του PSA	28 (51%)	13 (39%)
Ανεπιθύμητες ενέργειες	3 (6%)	0
Η αγωγή συνεχίζεται	6 (11%)	11 (33%)
Άλλα	14 (26%)	6 (18%)

Smith MR, et al. J Clin Oncol 2014;32: (suppl 4, abstr 21)



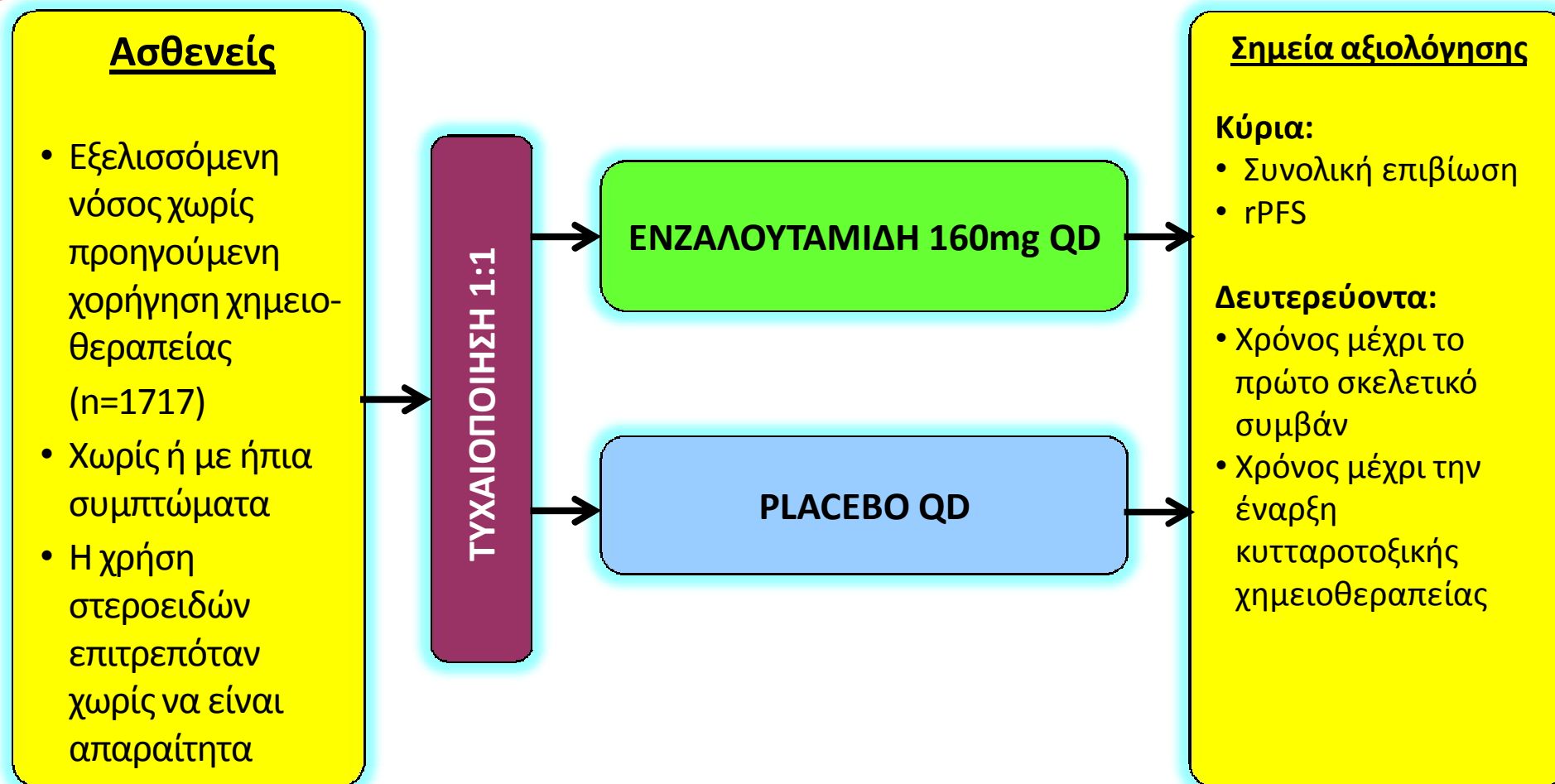
# Ενζαλουταμίδη (Xtandi®)

Μπλοκάρει τη σύνδεση στους ανδρογονικούς υποδοχείς, τη μετακίνηση στον πυρήνα και την αντιγραφή του DNA





# Σχεδιασμός της PREVAIL





# Αποτελέσματα της PREVAII (πριν τη χημειοθεραπεία)

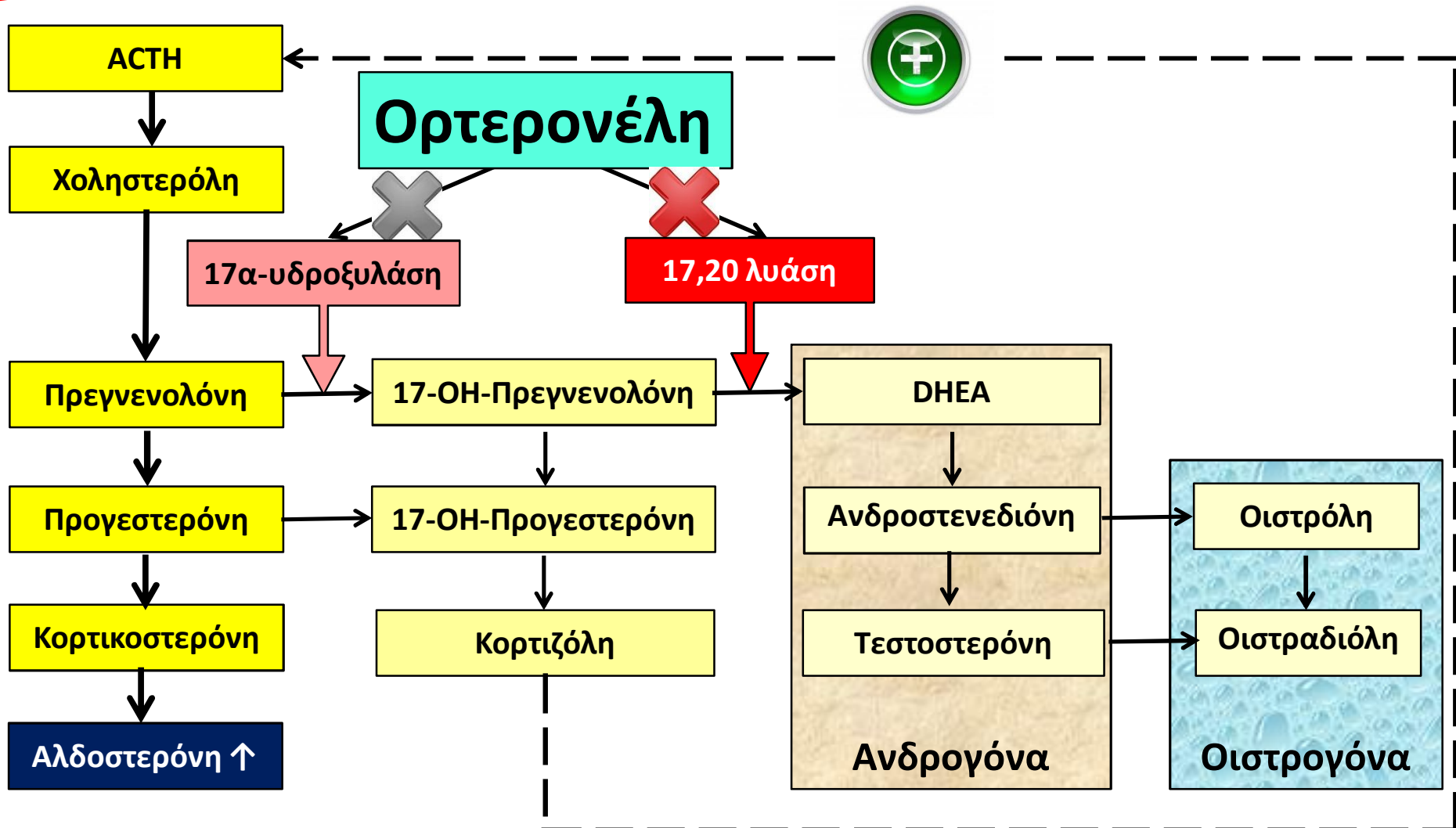
Αποτελέσματα στη διάμεση ανάλυση (67% των θανάτων)

	Placebo	Ενζαλουταμίδη	Hazard Ratio (95% CI)	p
Απεβίωσαν	35%	28%		
Μέση επιβίωση (μήνες)	32.4	30.2	0.7 (0.59-0.83)	<0.0001
rPFS (μήνες)	3.9	NR	0.19 (0.15-0.23)	<0.0001
Ανταπόκριση (CR+PR) στις μεταστάσεις μαλακών ιστών	5%	59%		<0.0001
Σημαντική καθυστέρηση στο χρόνο μέχρι τη χημειοθεραπεία κατά 17 μήνες				
Χρόνος μέχρι την επιδείνωση (FACT-P) (μήνες)	5.6	11.3	0.625	<0.0001



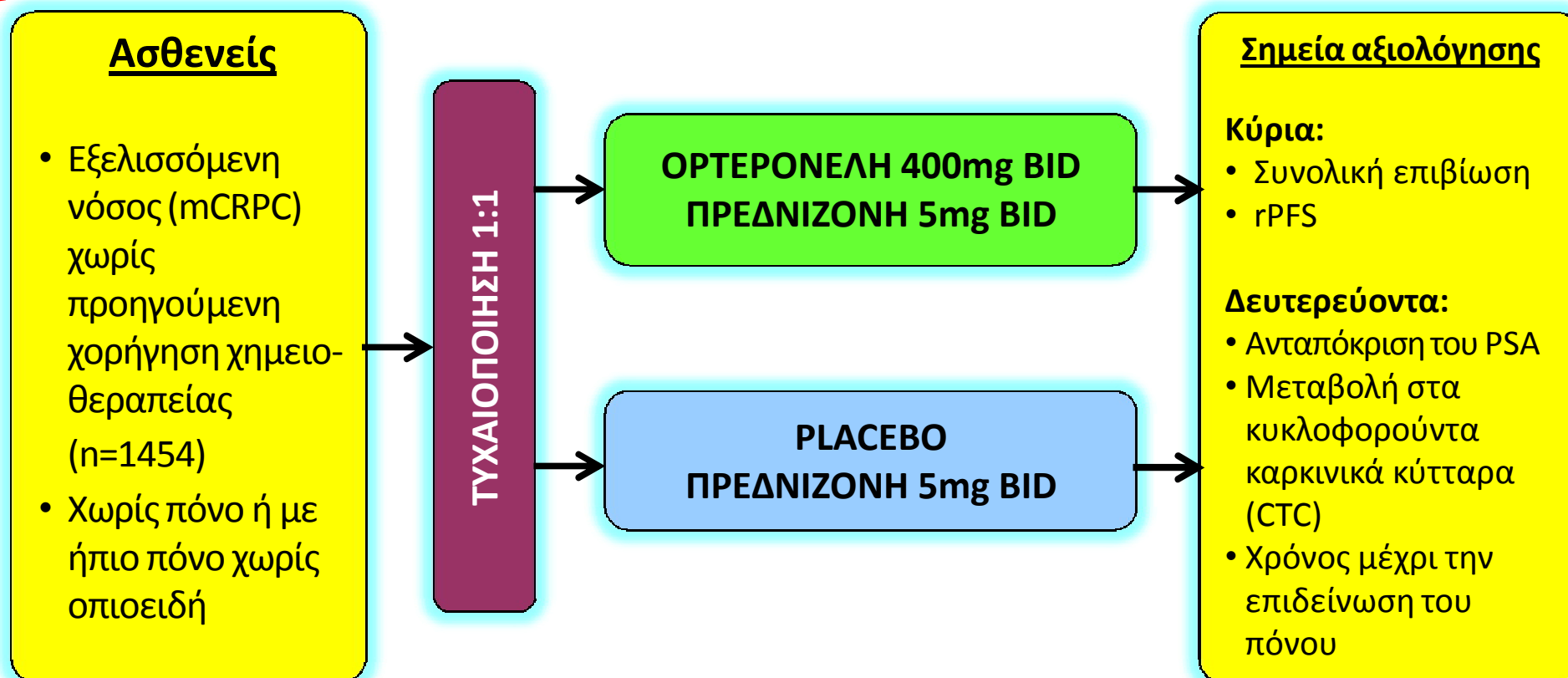


# Ο μηχανισμός δράσης της ορτερονέλης (ΤΑΚ 700)



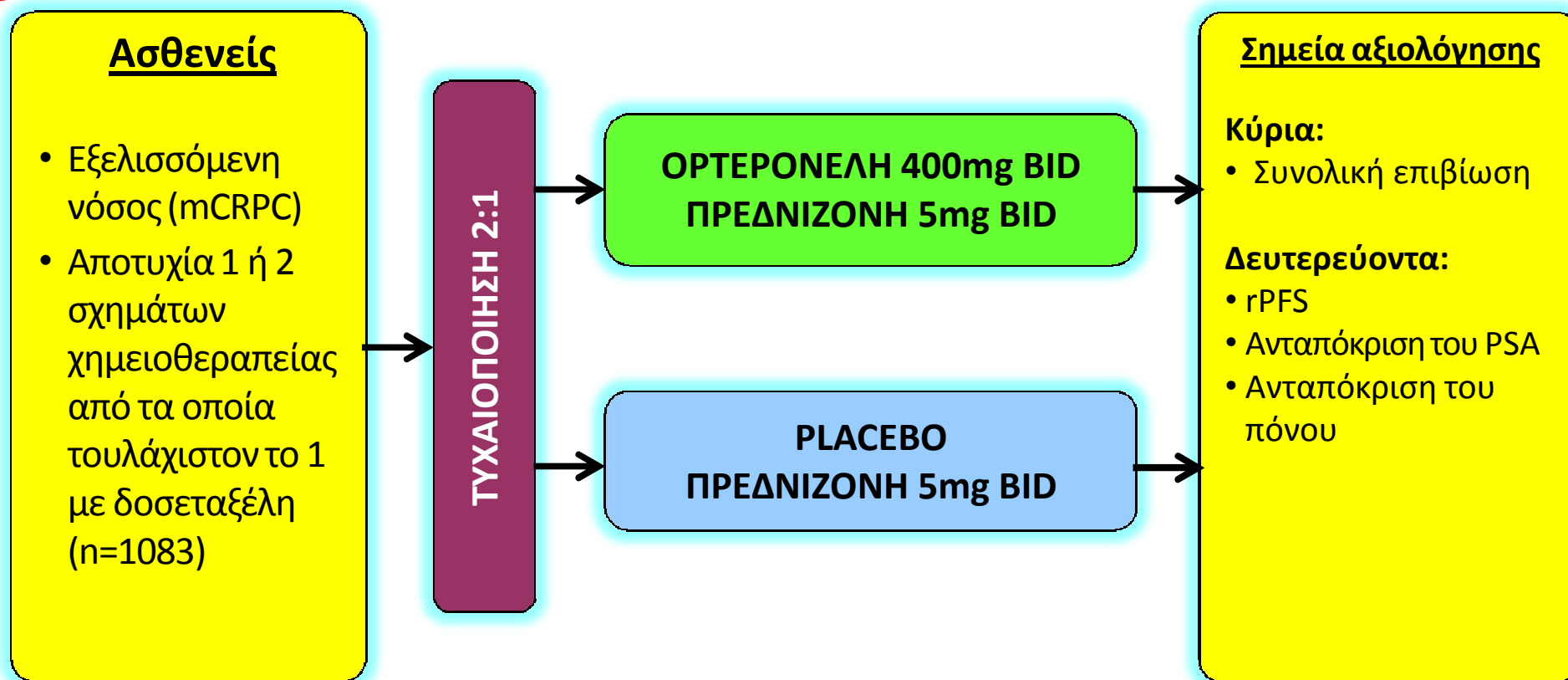


# Σχεδιασμός της ELM-PC 4 (C21004)





# Σχεδιασμός της ELM-PC 5 (C21005)



Στις 26/7/2013 ανακοινώθηκε η αποτυφλοποίηση της μελέτης καθώς κρίθηκε ότι δεν είναι πιθανό να παρατείνει την επιβίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p=0,226$ ) σε αντίθεση με τη rPFS ( $p=0,00029$ )



# Αποτελέσματα της ELM-PC 5 (μετά τη χημειοθεραπεία)

	Placebo	Ορτερονέλη	Hazard Ratio (95% CI)	p
Μέση επιβίωση (μήνες)	15.2	17	0.886 (0.739- 1.062)	0.1898
rPFS (μήνες)	5.7	8.3	0.76 (0.653- 0.885)	0.00038

- Παρά την απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην επιβίωση, παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις στην ανταπόκριση σε ορισμένες χώρες
- Υπό διερεύνηση βρίσκονται οι υποομάδες ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην ορτερονέλη



# Συμπεράσματα

---

- Μετά από σχεδόν 10 χρόνια, στα οποία η μόνη νέα επιλογή ήταν η δοσεταξέλη, σήμερα ανοίγονται νέοι και πολύ διαφορετικοί θεραπευτικοί δρόμοι
- Η αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη αποτελούν τους σύγχρονους εκφραστές της ορμονοθεραπείας συνδυάζοντας αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και per os χορήγηση
- Τα ερωτήματα που ζητούν απάντηση αφορούν την ένταξη των νέων ορμονικών θεραπειών στη θεραπευτική στρατηγική