

Prise en charge du cancer de la prostate résistant à la castration et non métastatique (CPRCnm)

Mise en application des données actuelles



Le contenu scientifique de ce programme a été élaboré par l'Association des urologues du Canada



Divulgation du soutien commercial

- Ce programme a été réalisé grâce à un appui financier de Bayer Inc. sous forme de don à l'éducation.
- Ce programme a été réalisé grâce à un appui non financier de Bayer Inc. sous forme de soutien logistique.



Comité de rédaction

- **D^r Ricardo Rendon, FRCSC**

Professeur, Département d'urologie,
Université Dalhousie et Autorité sanitaire de
la Nouvelle-Écosse
Directeur, Équipe de travail sur les cancers
génito-urinaires, Cancer Care Nova Scotia
Vice-président, Éducation, AUC

- **D^{re} Krista Noonan, FRCSC**

Oncologue médicale – BC Cancer,
Surrey Centre

- **D^r Frank Papanikolaou, FRCSC**

Professeur adjoint, Université de Toronto
Urologue, Trillium Health Partners

- **D^r Bobby Shayegan, FRCSC**

Professeur agrégé
Oncologie urologique
Chef adjoint, Département de chirurgie, SJHH
Chef, Département de chirurgie oncologique,
SJHH
Directeur, Programme de chirurgie robotique,
SJHH
Université McMaster

- **D^r Troy Sitland, FRCSC**

Urologue, L'Hôpital de Moncton

- **D^r Alan So, FRCSC**

Chercheur principal
Vancouver Prostate Cancer
Professeur agrégé
Département des sciences urologiques
Université de la Colombie-Britannique



Tous les experts-conseils ont adhéré aux codes suivants :

- Code d'éthique et de professionnalisme de l'AMC (2018)
- *Les Interactions avec l'industrie pharmaceutique : Lignes directrices pour les médecins* (2007)
- Code d'éthique de Médicaments novateurs Canada (2020)



Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette séance de formation, les fournisseur·se·s de soins pourront :

- Décrire les raisons pour lesquelles les hommes atteints de cancer de la prostate doivent être traités plus tôt au stade non métastatique du CPRC (CPRCnm)
- Déterminer à quels patients atteints de CPRCnm il convient d'administrer un traitement
- Discuter des options de traitement contre le CPRCnm
- Décrire les mesures de suivi appropriées pour les patients atteints de CPRCnm
- Élaborer des stratégies pour la mise en œuvre des interventions de prise en charge du CPRCnm



**Raisons de procéder au
traitement plus tôt au
stade CPRCnm**



Définition du CPRC

Testostérone sérique après castration < 1,7 nmol/L¹

Non métastatique

Progression biochimique

↑ APS > 25 % et > 2 ng/mL au-dessus du nadir, confirmée par une progression lors de 2 évaluations à au moins 3 semaines d'intervalle (PCWG3)²

ET SOIT

Métastatique

Progression radiologique

Apparition de ≥ 2 tumeurs osseuses lors d'une scintigraphie osseuse ou augmentation de volume d'une tumeur des tissus mous (RECIST)

OU

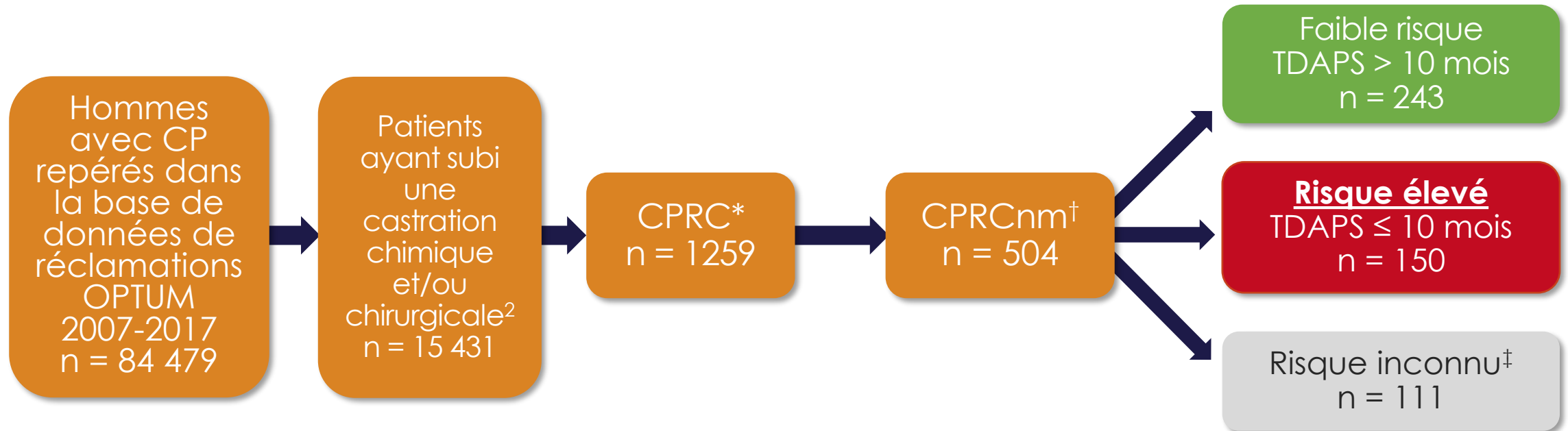
- Définitions basées sur la scintigraphie osseuse classique et la TDM
- La TEP ciblant le PSMA donne souvent un résultat positif en présence de CPRCnm

APS = antigène prostatique spécifique; PSMA = prostate-specific membrane antigen (antigène membranaire spécifique de la prostate); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TEP = tomographie par émission de positrons

1. Mottet N *et al.* *Eur Urol* 2017;71:618-29
2. Scher HI *et al.* *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18



Étude de population sur la corrélation entre le TDAPS et la SSM et la SG en présence de CPRCnm¹



- Environ 30 % des patients atteints de CPRC avaient un TDAPS ≤ 10 mois

* Déterminé à l'aide des critères du PCWG2 (Groupe de travail 2 sur le cancer de la prostate) (Sher HI et al. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59)

[†] Les patients ont reçu en continu un traitement par privation androgénique (TPA) comme dans l'essai de phase III SPARTAN (Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18)

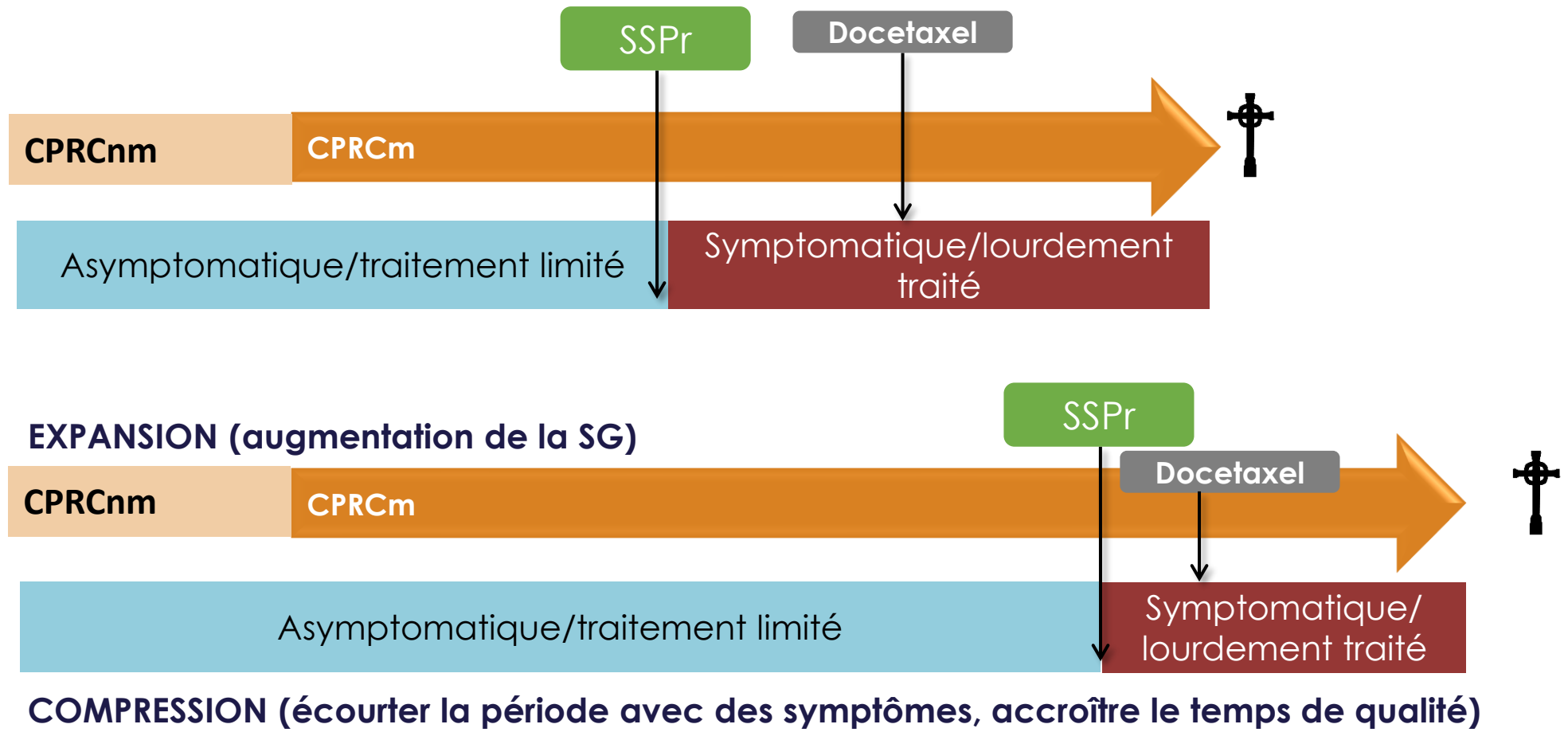
[‡] TDAPS non évaluable en raison de valeurs inadéquates pour le taux d'APS

CP = cancer de la prostate; SG = survie globale; SSM = survie sans métastase; TDAPS = temps de doublement de l'APS; TPA = traitement par privation androgénique

1. Saad F et al. AUA 2018 (résumé PD10-04); 2. Alemayehu B et al. *J Med Econ* 2010;13:351-61; 3. Scher HI et al. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59; 4. Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18



Réduire la durée des stades plus avancés est un objectif important de la prise en charge du cancer de la prostate†



Traitement précoce

EXPANSION (augmentation de la SG)

COMPRESSION (écourter la période avec des symptômes, accroître le temps de qualité)



CPRCm = cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique;
SSPr = survie sans progression mesurée par radiographie

Tombal B. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 10):x251-8
Mateo J et al. *Eur Urol* 2019;75:285-93

Justification des essais sur le CPRCnm : Prolonger le stade à faible charge/asymptomatique^{1,2}

- Maintenir la QdVRS le plus longtemps possible
- Retarder la phase métastatique/de traitement lourd de la maladie
- Prolonger la SG
- Éviter de causer du tort

Apalutamide

Enzalutamide

Darolutamide

CPRCnm

CPRCm

Progression
mesurée par
radiographie

Symptômes

QdVRS



QdVRS = qualité de vie reliée à la santé

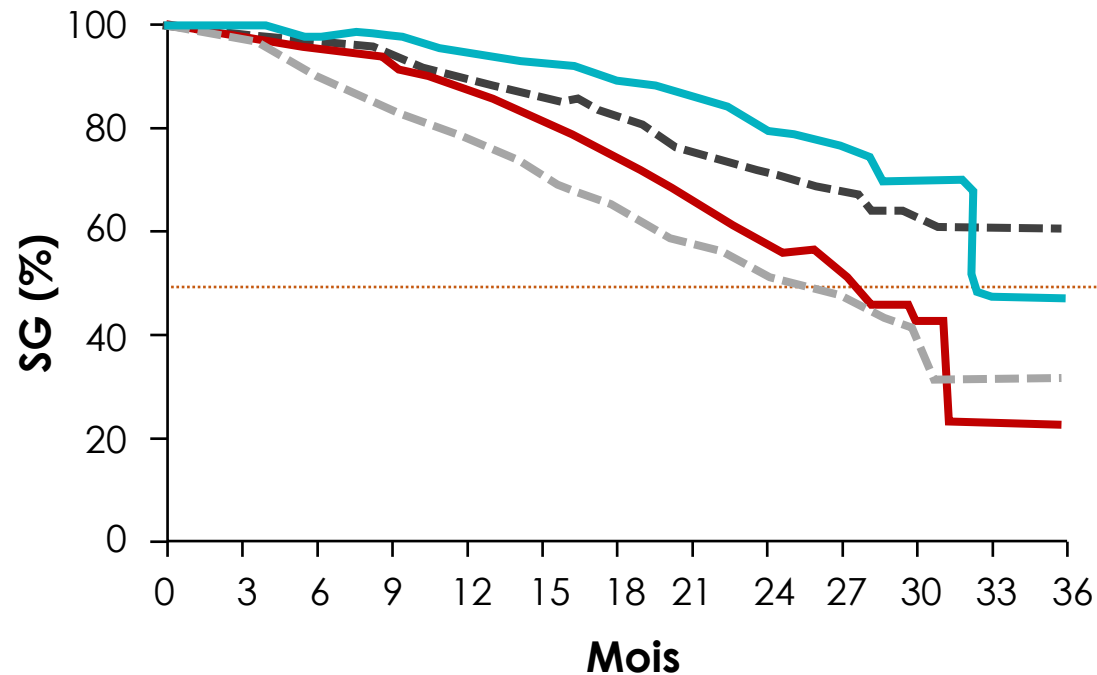
1. Tombal B. *Ann Oncol* 2012;23(Supplement 10):x251-8
2. Mateo J et al. *Eur Urol* 2019;75:285-93

Résultats supérieurs pour les patients atteints de CPRCm qui sont traités tôt

Quartile	Q1	Q2	Q3	Q4
APS au départ (ng/mL)	< 15,6	15,6 à < 39,5	39,5 à < 106,2	≥ 106,2
	SG			
RRI (IC à 95 %) valeur p	0,53 (0,39-0,72) < 0,001	0,71 (0,54-0,93) 0,014	0,87 (0,67-1,11) 0,257	1,00 (référence)

- Plus le taux d'APS est faible au départ, plus l'impact de l'abiratérone + prednisone sur la survie globale est important

Résultats supérieurs pour les patients atteints de CPRCm qui sont traités tôt



Patients avec < 4 métastases osseuses

— Enzalutamide
- - - Placebo

L'enzalutamide réduit le risque de décès de **38 %**
RRI : 0,62 (IC à 95 % : 0,47-0,84)

Patients avec ≥ 4 métastases osseuses

— Enzalutamide
- - - Placebo

L'enzalutamide réduit le risque de décès de **25 %**
RRI : 0,75 (IC à 95 % : 0,67-0,92)

< 4 métastases osseuses

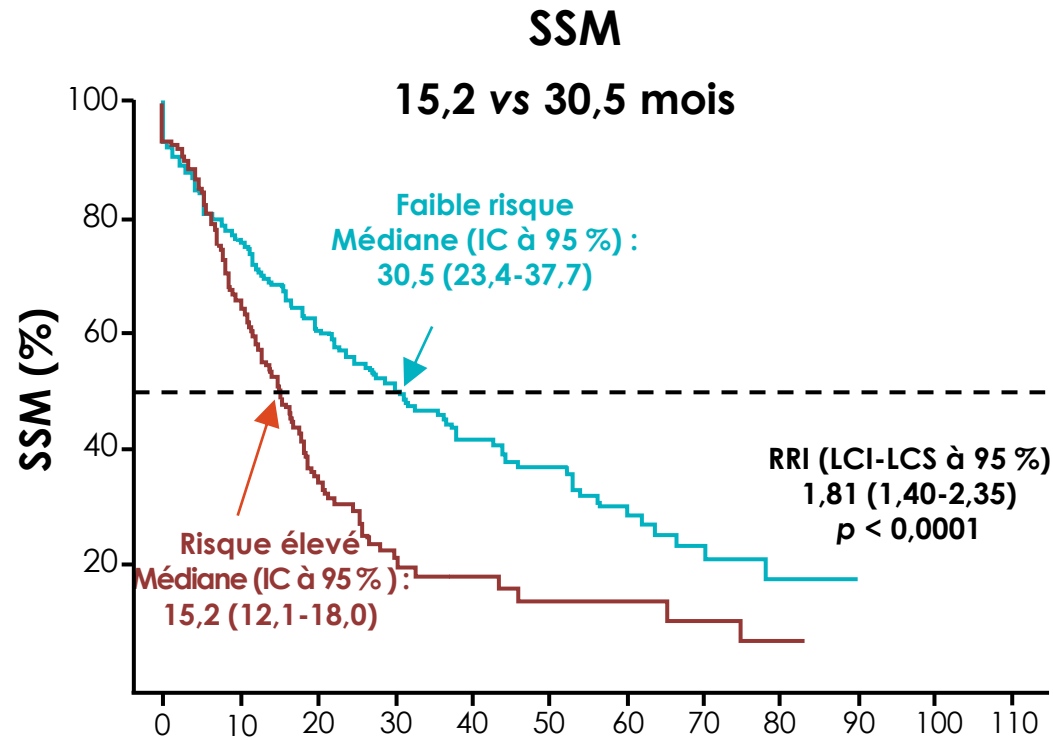
Enzalutamide	441	439	435	428	419	399	311	223	145	80	21	1	0
Placebo	426	422	407	398	380	359	275	187	122	59	18	2	0

≥ 4 métastases osseuses

Enzalutamide	431	424	415	396	378	346	255	172	99	48	12	1	0
Placebo	419	413	374	346	321	285	209	141	91	43	9	0	0

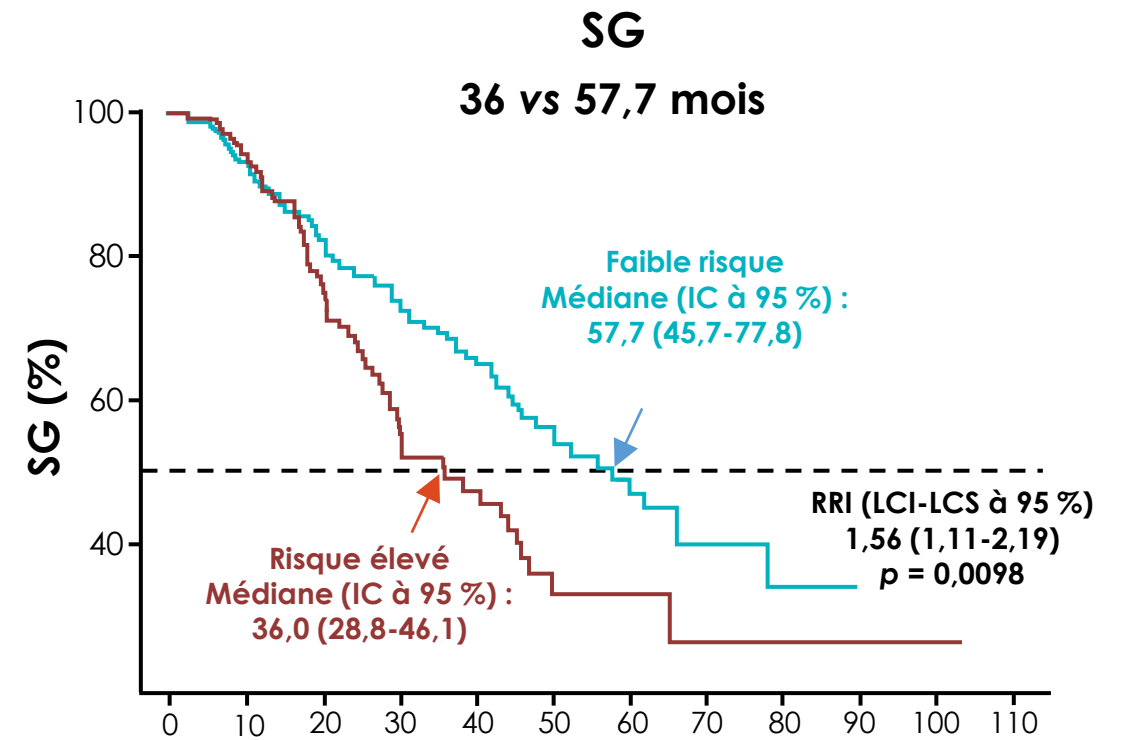


SSM et SG en situation réelle chez des patients atteints de CPRCnm (TDAPS ≤ 10 mois vs > 10 mois)



Nbre à risque

Risque élevé	150	88	39	15	10	7	4	3	1	0
Faible risque	243	165	113	73	46	31	19	11	3	0



Nbre à risque

Risque élevé	150	125	79	43	27	13	6	4	2	1	1
Faible risque	243	198	145	102	69	43	27	12	4	0	0

- Parmi les patients atteints d'un CPRCnm, environ 30 % présentait un risque élevé (TDAPS ≤ 10 mois)



Reconnaître un patient atteint de CPRCnm à risque élevé



Étude de cas – « Brian »

- « Brian » est un homme de 65 ans atteint d'un cancer de la prostate non métastatique. Ses antécédents médicaux comprennent une hypertension maîtrisée par la prise de diltiazem.

- Février 2015 –
prostatectomie radicale
- Stade pT3aN0R1
- Score de Gleason : 4+3
- Nadir de l'APS : 0,32 ng/mL
- TDM et scintigraphie osseuse
négatives

- Août 2015 – radiothérapie de
sauvetage (sans TPA)
- Juin 2018
 - APS : 6,5 ng/mL
 - TDM et scintigraphie osseuse négatives
 - A amorcé un traitement par analogue
de la LHRH en monothérapie



Brian – Suivi

- Décembre 2018
 - Nadir de l'APS : 0,9 ng/mL
- Avril 2019
 - APS : 1,3 ng/mL
 - T < 0,7 nmol/L

- Février 2020
 - APS : 5,3 ng/mL
 - T < 0,7 nmol/L
- Scintigraphie osseuse/TDM ne montrent aucune métastase
- IF ECOG : 0



Questions pour la discussion

- Comment détermineriez-vous les options de traitement à offrir à Brian?
- Quelles caractéristiques cliniques et liées au patient évaluez-vous pour vous aider à prendre une décision?
- Brian a subi une mesure de l'APS et de la testostérone en avril 2019 et en février 2020. À quelle fréquence mesurez-vous l'APS chez les patients qui suivent un TPA pour traiter un CPRCnm?



Imagerie diagnostique dans le CPRCnm



Lignes directrices pour l'imagerie dans le CPRCnm – AUC 2021

Techniques d'imagerie les plus courantes :

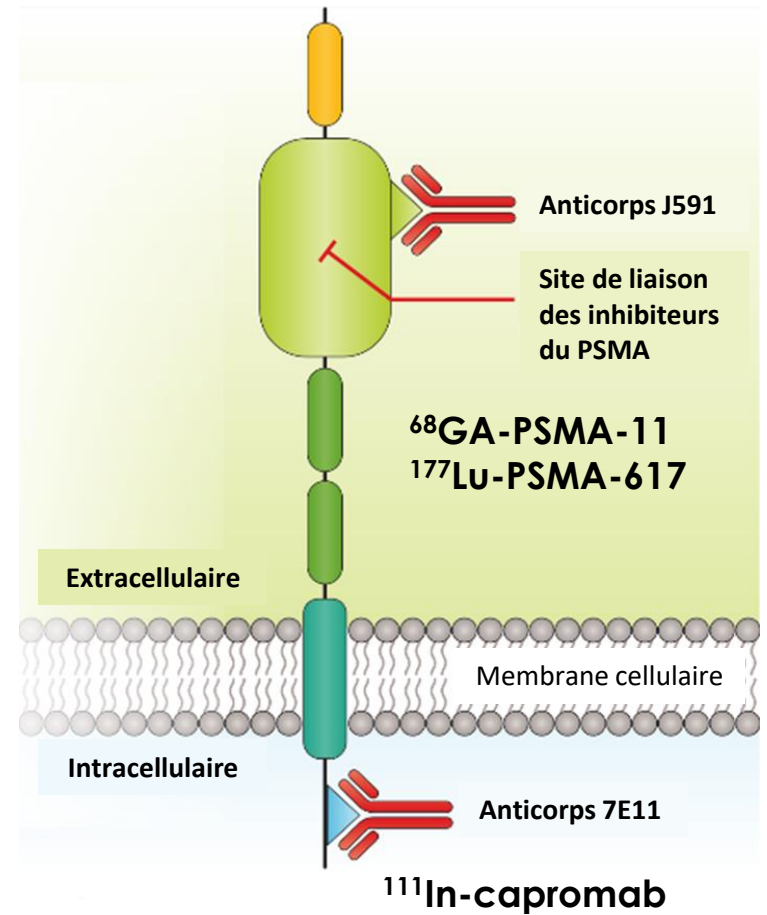
- Scintigraphie osseuse
- TDM abdominale/pelvienne
- TDM ou radiographie thoraciques facultatives
- Le rôle de la TEP ciblant le PSMA reste à élucider
 - *Grosso modo*, offert uniquement dans les essais cliniques au Canada

Calendrier des épreuves d'imagerie:

- TDAPS < 10 mois ou taux élevé d'APS (> 20 ng/mL)
➔ Tous 3 à 6 mois
- TDAPS > 10 mois
➔ Tous les 6 à 12 mois

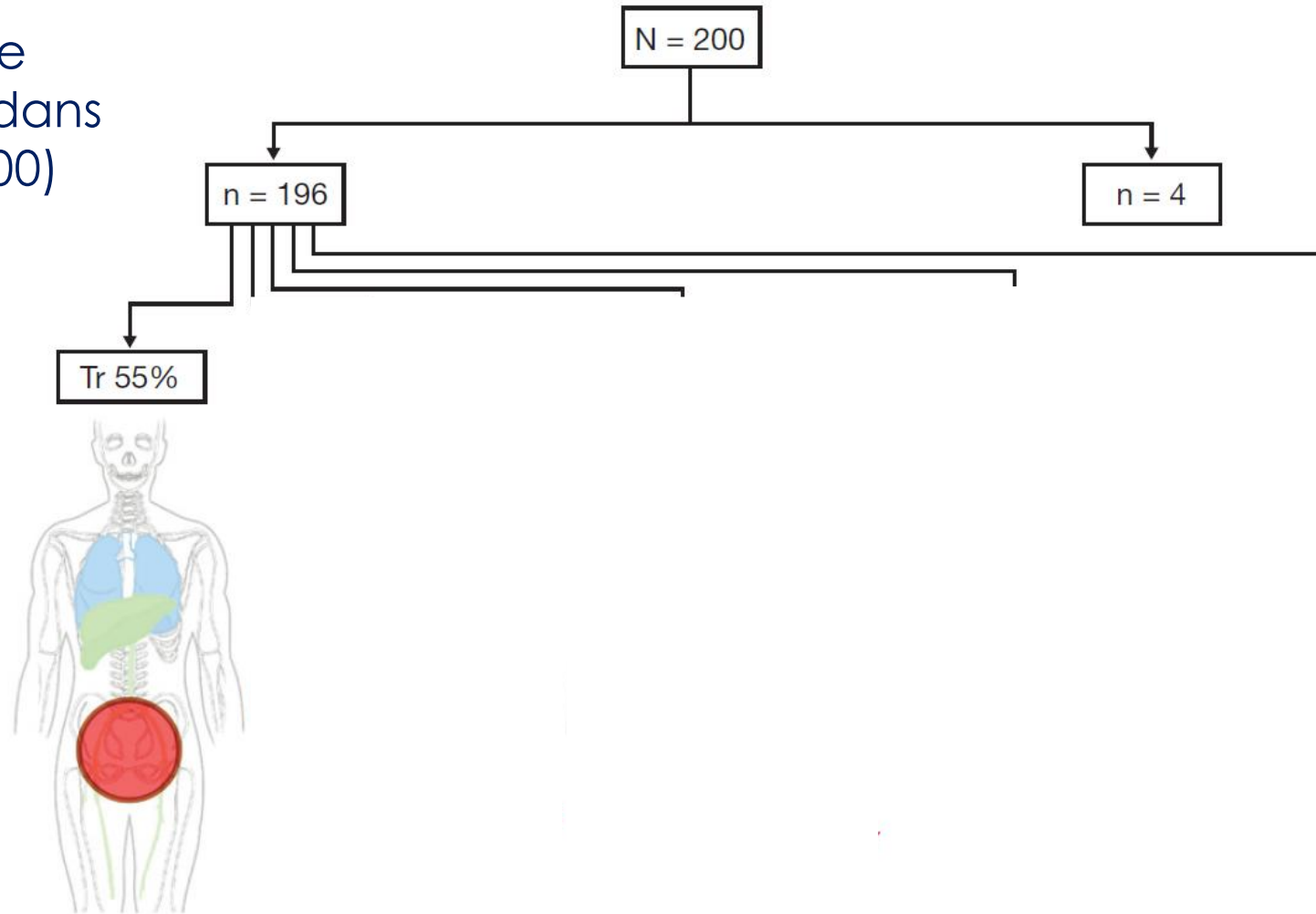
L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) comme cible pour l'imagerie dans le cancer de la prostate

- Protéine de surface cellulaire fortement exprimée dans tous les cancers de la prostate
- Exprimée dans certains tissus sains (p. ex. les glandes salivaires) et dans la néovasculature d'autres tumeurs (mais pas dans le système vasculaire sain)
- L'expression augmente en fonction de :
 - l'agressivité de la tumeur
 - la présence de métastases
 - la récurrence de la maladie
- Internalisation du substrat après liaison :
 - Absorption et rétention accrues dans la tumeur
 - Qualité élevée d'images pour le diagnostic



La majorité des patients atteints de CPRCnm sans signe de maladie selon l'imagerie classique ont en fait une tumeur N1 et M1 selon la TEP/TDM ciblant le PSMA

- La TEP/TDM ciblant le PSMA était positive dans 98 % des cas (196/200)



⁹Poumon (n = 4), foie (n = 5), péritoine (n = 4), tissu conjonctif (n = 1). La taille du cercle rouge est proportionnelle à la prévalence du type de tumeur.

Méta-analyse : TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 chez des patients à risque intermédiaire ou élevé avant un traitement définitif et après une récurrence biochimique

Études utilisant la pathologie comme mesure de référence

	Stadification initiale	Récurrence biochimique
n	226 patients dans 5 études	256 patients dans 15 études
Sensibilité	0,74 (IC à 95 % : 0,51–0,89)	0,99 (IC à 95 % : 0,96–1,00)
Spécificité	0,96 (IC à 95 % : 0,85–0,99)	0,76 (IC à 95 % : 0,02–1,00)
Valeur de prédiction positive	0,93 (IC à 95 % : 0,86–0,99)	0,99 (IC à 95 % : 0,96–1,00)
Valeur de prédiction négative	0,85 (IC à 95 % : 0,75–0,93)	0,76 (IC à 95 % : 0,02–1,00)
Exactitude	0,86 (IC à 95 % : 0,79–0,92)	0,98 (IC à 95 % : 0,94–1,00)

Accessibilité et aspect pratique de la TEP ciblant le PSMA dans le cancer de la prostate

- La TEP-PSMA est encore considérée comme expérimentale et n'est pas offerte dans tous les établissements de santé ni toutes les villes.

Discuter de la disponibilité de la TEP-PSMA dans votre région/établissement et de la logistique entourant l'obtention d'une TEP-PSMA pour vos patients atteints de cancer de la prostate.

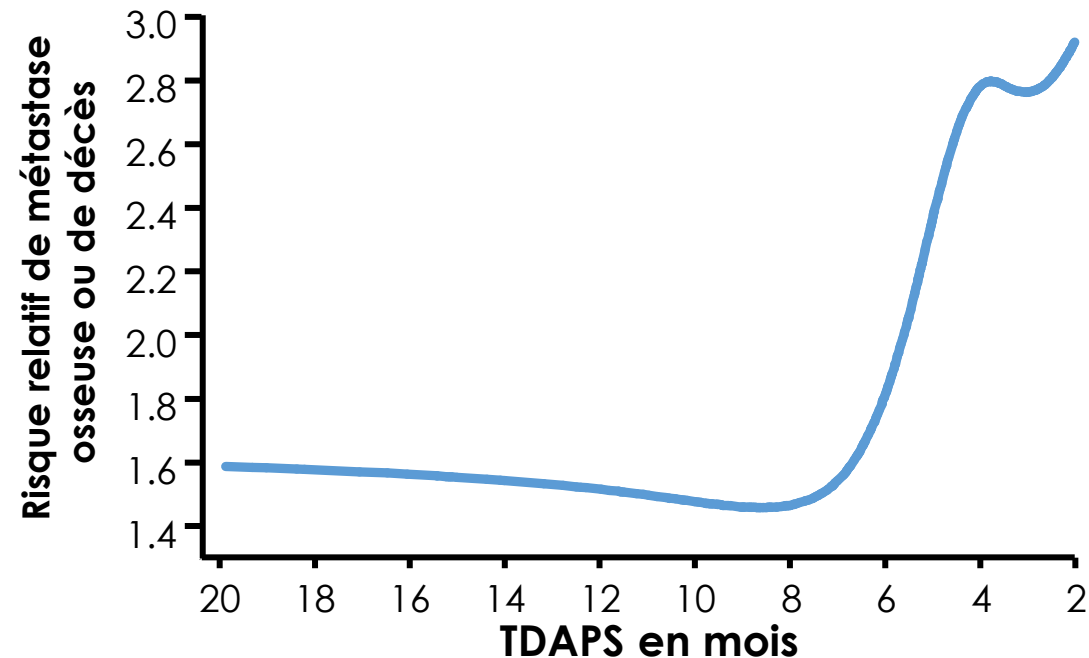
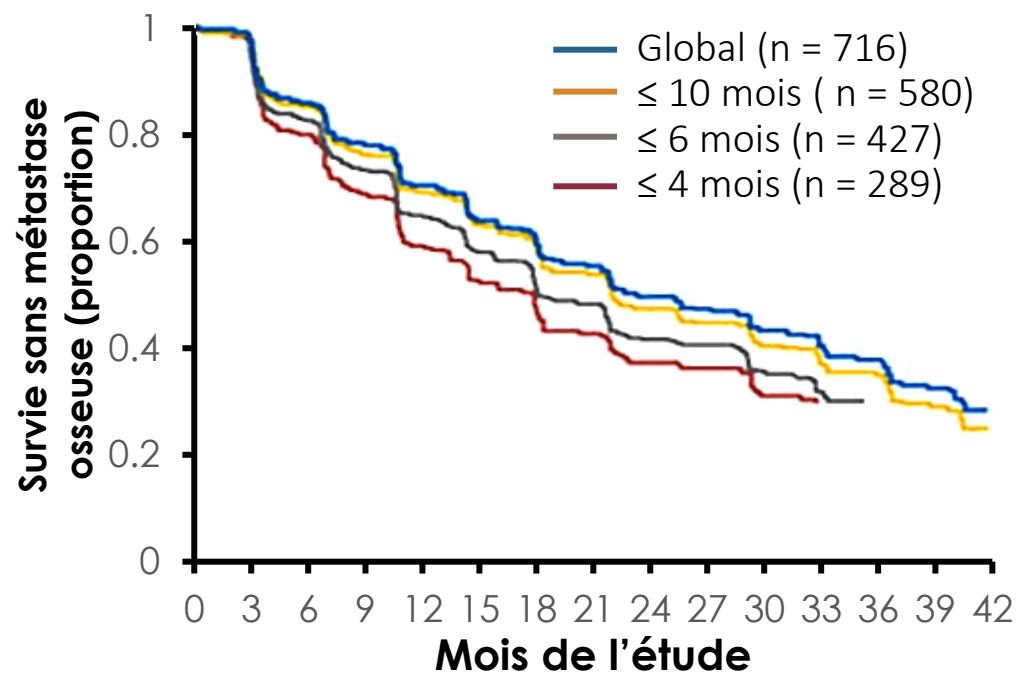


Importance du TDAPS dans le repérage des patients à risque élevé



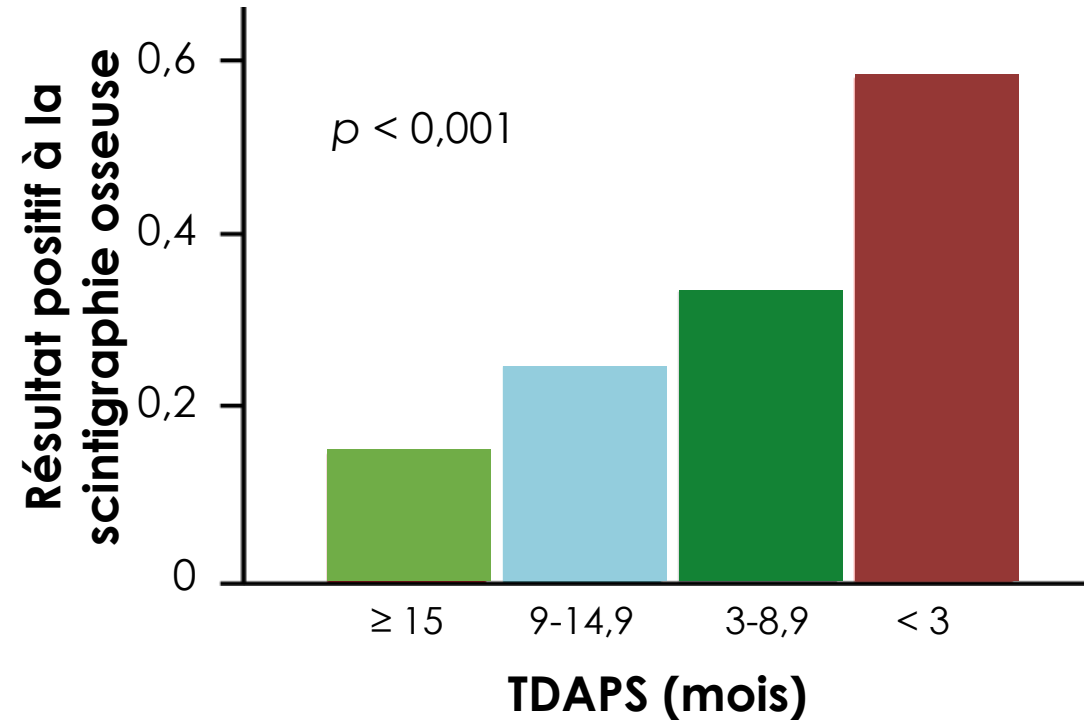
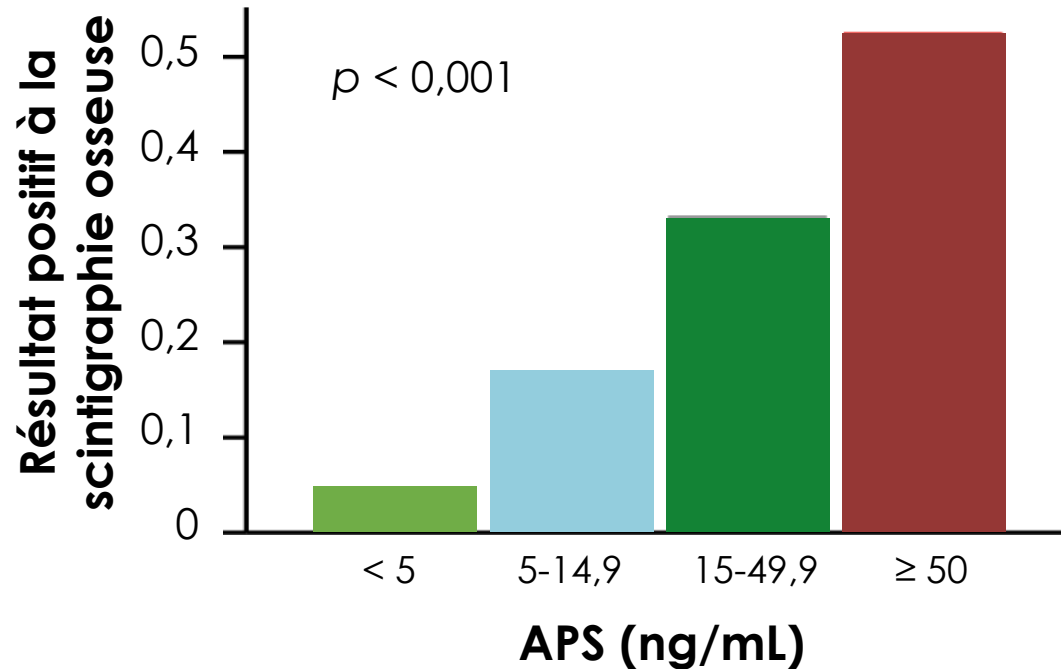
Corrélation entre le TDAPS et le risque de métastases osseuses ou de décès*

716 hommes du groupe placebo de l'étude 147 évaluant le denosumab par rapport au placebo chez des hommes présentant un CP non métastatique à risque élevé de métastases osseuses



- Plus le TDAPS est court, plus le risque de métastases osseuses ou de décès est élevé.

APS et TDAPS comme facteurs de prédiction des métastases dans le CPRC



- Parmi les patients dont le taux d'APS est compris entre 5 et 15 ng/mL, 10 à 15 % de ceux présentant des métastases osseuses avaient un TDAPS lent (≥ 9 mois), et 26 %, un TDAPS plus rapide (< 9 mois).

Notre patient, Brian

- Décembre 2018
 - Nadir de l'APS : 0,9 ng/mL
- Avril 2019
 - APS : 1,3 ng/mL
 - T < 0,7
- Février 2020
 - APS : 5,3 ng/mL
 - T < 0,7

TDAPS : 5,0 mois

Calcul du TDAPS

$$\text{TDAPS} = \text{APS}_{\text{initial}} * e^{mt}$$

- De nombreux DME comportent un calculateur du TDAPS
- Il existe également des calculateurs en ligne, p. ex. :
https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time
- Veiller à ce que suffisamment de valeurs du taux d'APS soient consignées afin de pouvoir calculer le TDAPS
- Les patients dont le TDAPS est plus court ont besoin de mesures plus fréquentes du taux d'APS afin de s'assurer que les occasions de traitement ne passent pas sous le radar

Options thérapeutiques contre le CPRCnm



Continuum du CP et principaux essais de phase III

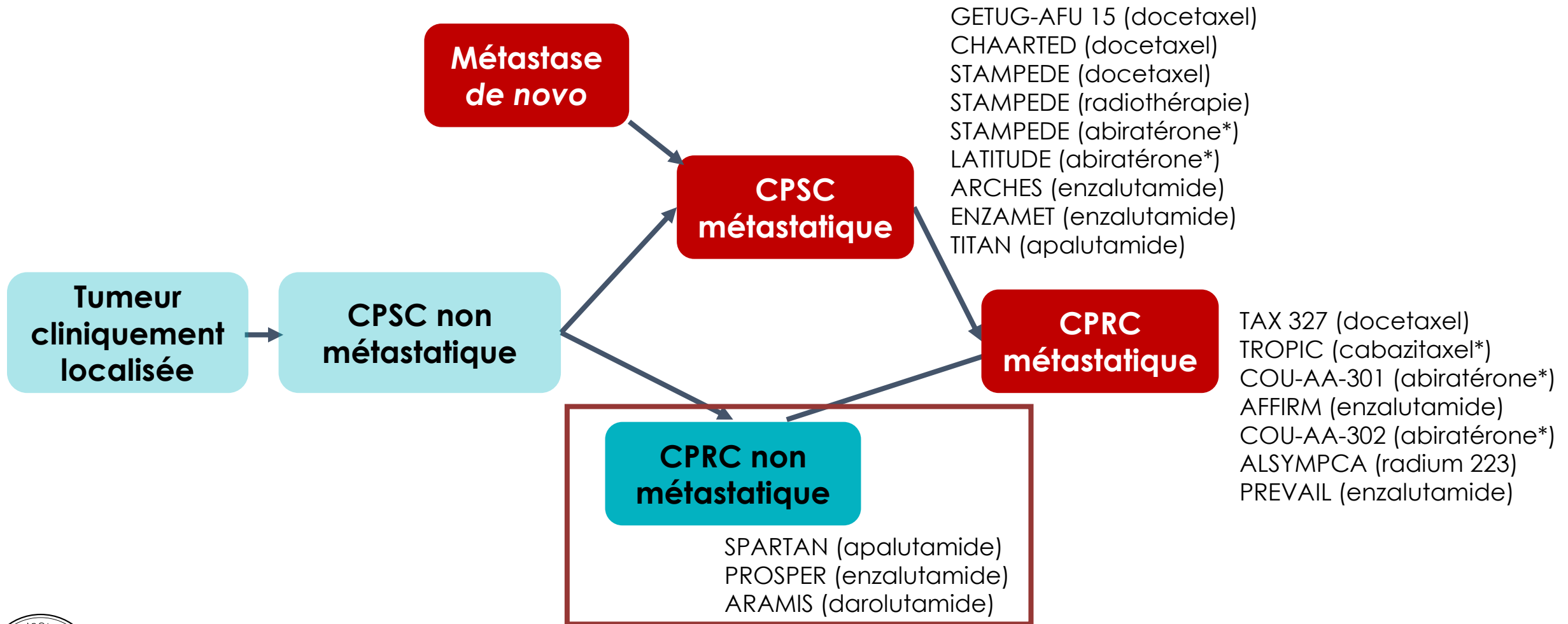


Figure tirée d'Aggarwal RR et al. *Oncology* (Williston Park) 2017;31:467-74;



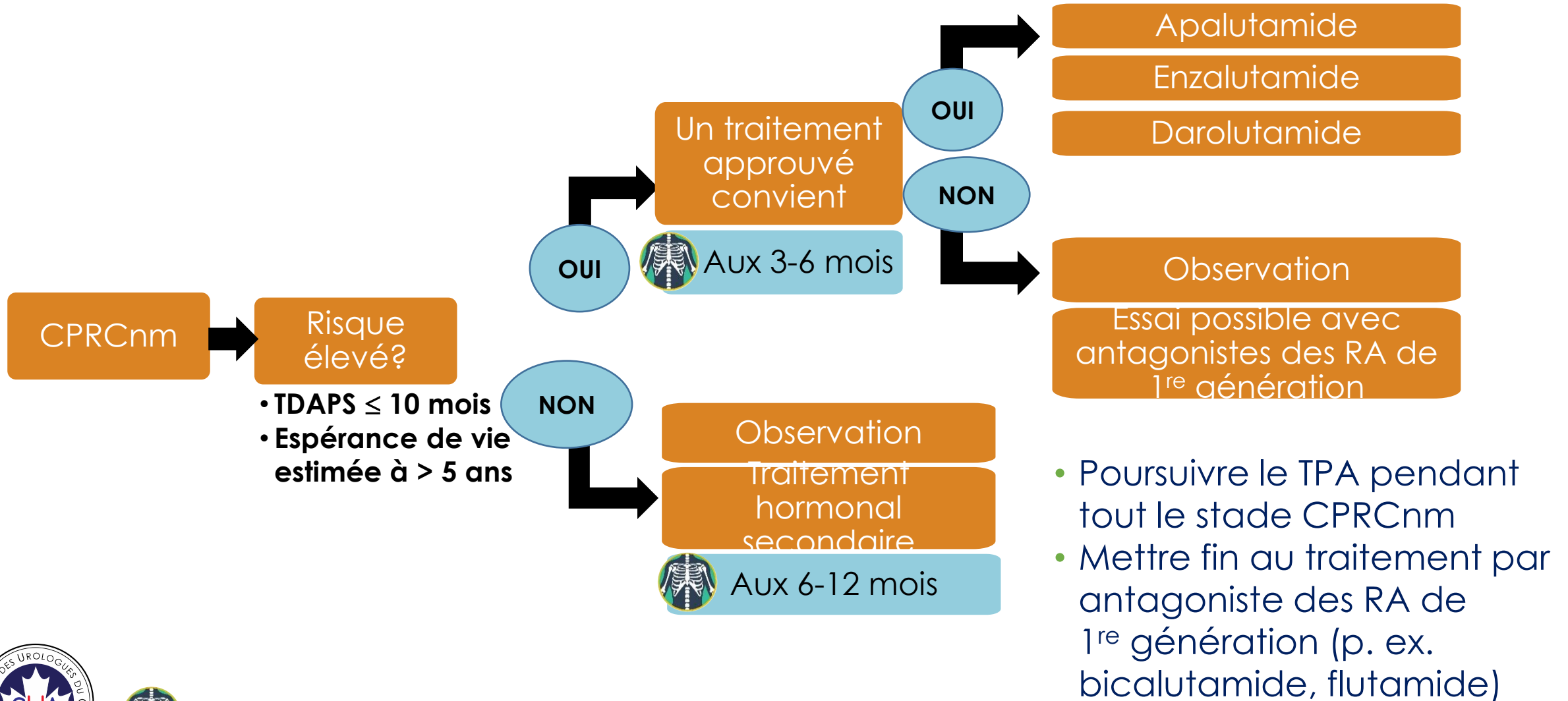
*Le traitement inclut la prednisonne.
CPSC = cancer de la prostate sensible à la castration

Scher HI et al. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18; Armstrong AJ et al. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-86;
Chi KN et al. *N Engl J Med* 2019;381:13-24; Davis ID et al. *N Engl J Med* 2019;381:121-31;
Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18; Hussain M et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74

Question pour la discussion

- Quelles sont les options thérapeutiques à la disposition de « Brian »?

Approche du CPRCnm – AUC 2021



- Poursuivre le TPA pendant tout le stade CPRCnm
- Mettre fin au traitement par antagoniste des RA de 1^{re} génération (p. ex. bicalutamide, flutamide)



Évolution de l'utilisation du bicalutamide dans le cancer de la prostate

- Traitement de courte durée (4 semaines) avec la dose initiale d'agoniste de la LHRH pour réduire l'impact du pic de testostérone
- En association avec un agoniste ou un antagoniste de la LHRH dans le CP métastatique - diminution de l'utilisation
- Chez les hommes subissant un traitement limité par LHRH (p. ex. 6 à 18 mois) souvent autour de la radiothérapie ou dans des essais sur le traitement adjuvant et néoadjuvant
- Chez les hommes présentant une progression précoce vers un CRPC sans utilisation préalable d'ARAT

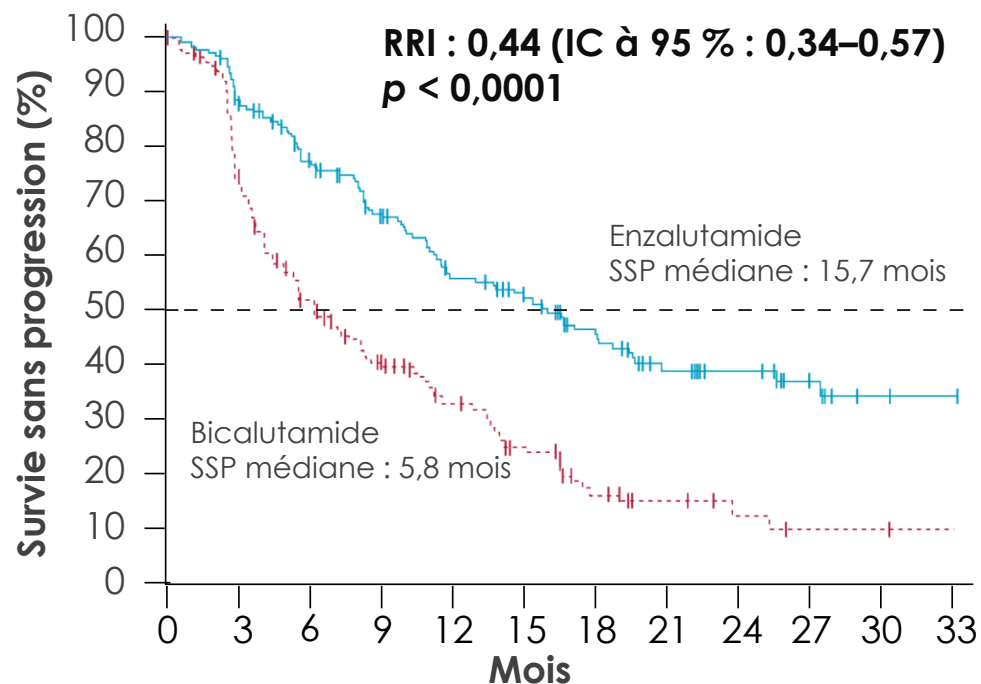
➔ **MAIS** les résultats des études STRIVE² et TERRAIN³ portent à croire que les ARAT sont privilégiés par rapport au bicalutamide chez ces hommes

1. Heidenreich A et al. *Eur Urol* 2014;65:467-79
2. Penson DF et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2098-106
3. Shore ND et al. *Lancet Oncol* 2016;17:153-63



Bicalutamide vs enzalutamide chez les patients dont le CP progresse sous traitement agissant sur la LHRH

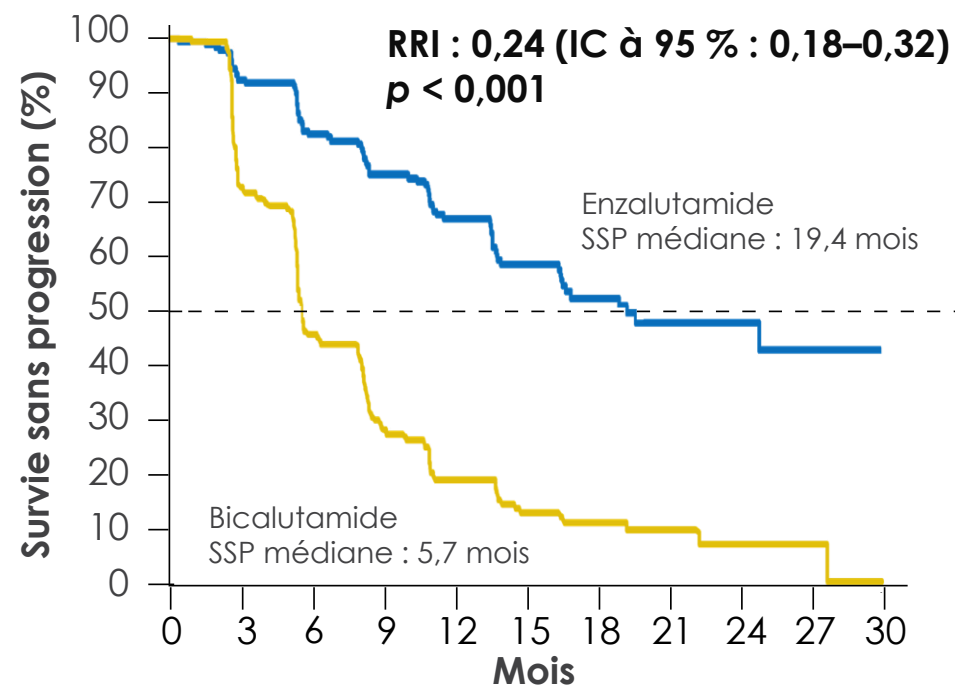
TERRAIN¹



Nbre à risque

ENZA	184	159	131	107	86	71	52	33	21	13	8	5
BICA	191	133	85	61	44	30	13	7	4	2	2	1

STRIVE²



Nbre à risque

ENZA	198	171	150	131	101	66	43	24	16	5	0
BICA	198	138	80	51	29	17	9	5	3	1	0

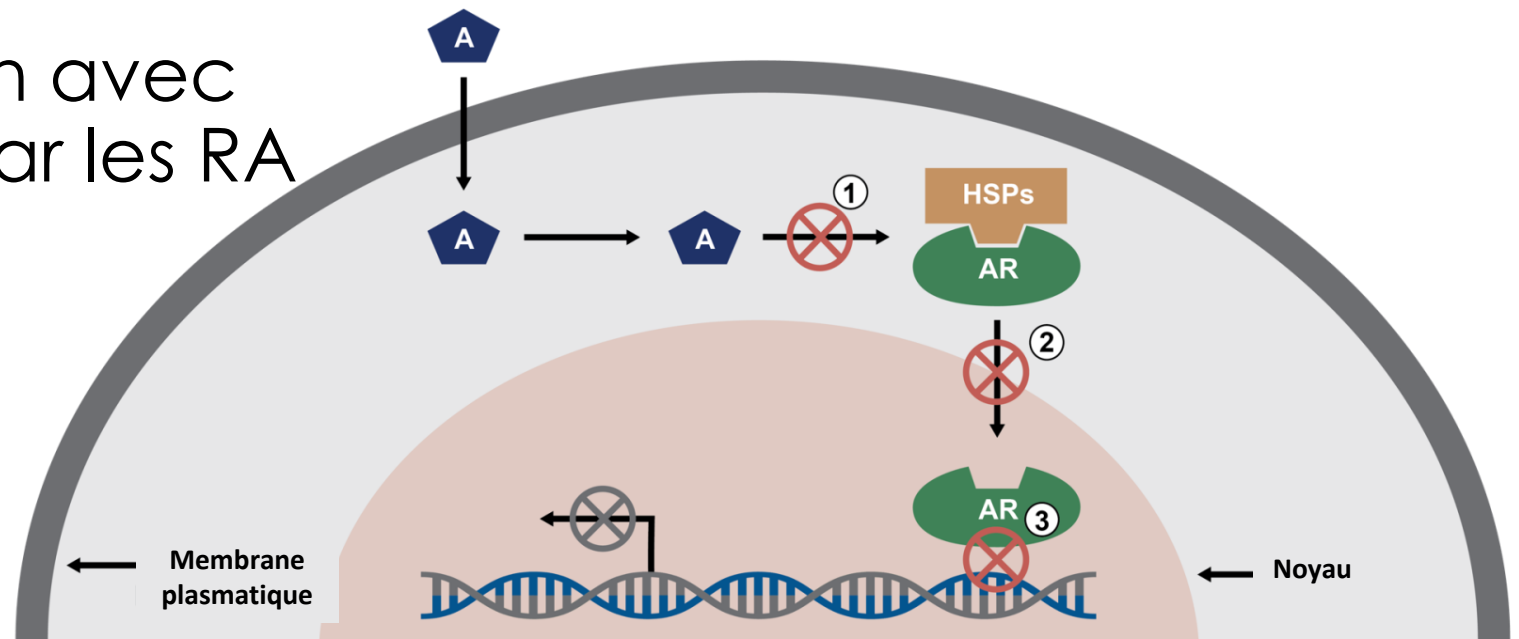


BICA = bicalutamide; ENZA = enzalutamide;
LHRH = hormone de libération de la lutéostimuline

1. Penson DF et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2098-106
2. Shore ND et al. *Lancet Oncol* 2016;17:153-63

Enzalutamide, apalutamide et darolutamide

- Inhibent la liaison des androgènes (A) aux récepteurs des androgènes (RA)
- Inhibent la translocation nucléaire des RA
- Inhibent la liaison avec l'ADN médiée par les RA



Vue d'ensemble des essais de phase III sur le CPRCnm

	ARAMIS ¹	SPARTAN ^{2,3}	PROSPER ⁴
Traitement	Darolutamide vs placebo	Apalutamide vs placebo	Enzalutamide vs placebo
Taille de l'échantillon	1509	1207	1401
Principal critère d'évaluation	SSM (intervalle avant l'apparition de métastases ou le décès)		
Critère d'admissibilité	CPRCnm avec APS > 2 ng/mL et TDAPS ≤ 10 mois		
Critères d'exclusion liés à des maladies neurologiques	Aucun	Antécédents de crises convulsives ou de toute maladie pouvant prédisposer aux crises convulsives	



1. Fizazi K et al. *N Engl J Med* 2019;380:1235–46
 2. Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18
 3. Hussain M et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465–74

Essais de phase III sur le CPRCnm : Caractéristiques de départ

Caractéristique	ARAMIS (n = 1509) ¹		SPARTAN (n = 1207) ^{2,3}		PROSPER (n = 1401) ⁴	
	DARO + TPA	PBO + TPA	APA + TPA	PBO + TPA	ENZA + TPA	PBO + TPA
Âge médian, ans	74	74	74	74	74	73
IF ECOG, %						
0	68	71	77	78	80	82
1	32	29	23	22	20	18
APS médian au départ, ng/mL	9,0	9,7	7,78	7,96	11,1	10,2
TDAPS médian*						
≤ 6 mois	70 %	67 %	71,5 %	70,8 %	77 %	77 %
> 6 mois	30 %	33 %	28,5 %	29,2 %	23 %	23 %
Durée médiane du traitement, mois	14,8	11,0	31,4	11,5	18,4	11,1

* Le TDAPS médian était d'environ 4,5 mois dans l'ensemble des essais - bien en dessous du critère d'inclusion de ≤ 10 mois

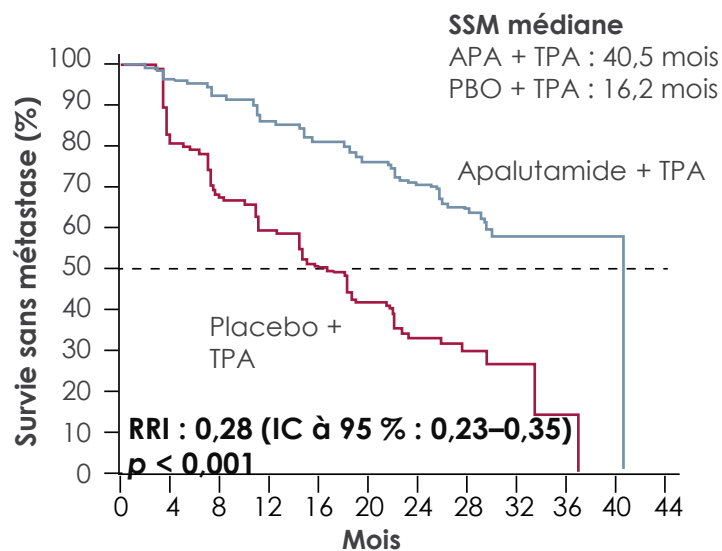


APA = apalutamide; DARO = darolutamide; ENZA = enzalutamide; NR = non rapporté; PBO = placebo

1. Fizazi K et al. *N Engl J Med* 2019;380:1235-6; 2. Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18; 3. Small EJ et al. *Ann Oncol* 2019;30:1813-20; 4. Hussain M et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74

Essais de phase III sur le CPRCnm : Principal critère d'évaluation – SSM

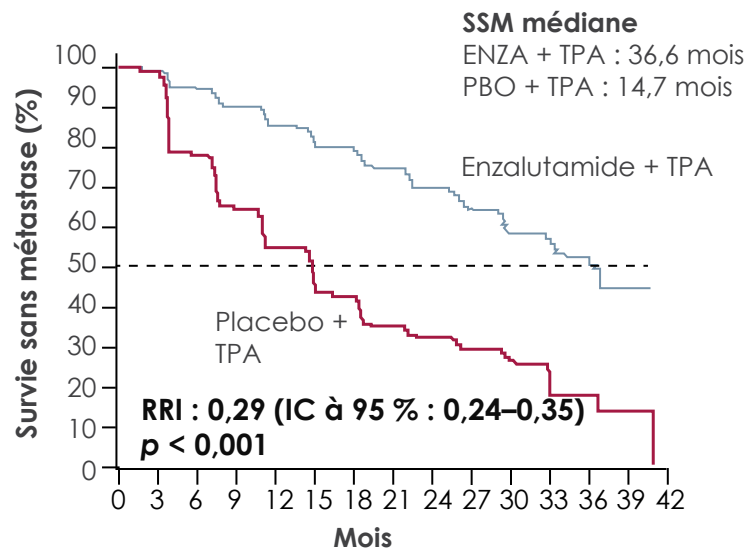
Apalutamide (SPARTAN)¹



Nbre à risque

APA + TPA	806	713	652	514	398	282	180	96	36	16	3	0
PBO + TPA	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0

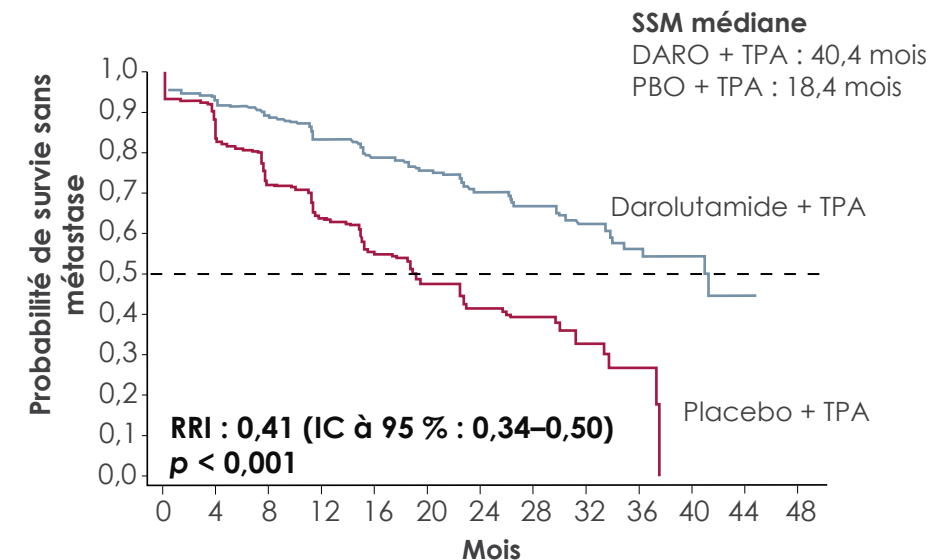
Enzalutamide (PROSPER)²



Nbre à risque

ENZA + TPA	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
PBO + TPA	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

Darolutamide (ARAMIS)³



Nbre à risque

DARO + TPA	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0
PBO + TPA	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0



APA = apalutamide; DARO = darolutamide; ENZA = enzalutamide;
 PBO = placebo; RRI = rapport des risques instantanés; TPA = traitement par privation androgénique

1. Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408;
 2. Hussain M et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465; 3. Fizazi K et al. *N Engl J Med* 2019;380:1235
 Diapositive fournie par le Dr Fred Saad

Essais de phase III sur le CPRCnm : critères d'évaluation secondaires

Critère d'évaluation (médiane)	ARAMIS (DARO vs PBO) ^{1,2} n = 1508	SPARTAN (APA vs PBO) ³⁻⁵ n = 1207	PROSPER (ENZA vs PBO) ^{6,7} n = 1401
SG	NA vs NA (RRI = 0,69; p = 0,003)	73,9 vs 59,9 mois (RRI = 0,784; p = 0,0161)	67,0 vs 56,3 mois (RRI = 0,73; p = 0,0011)
SSP	36,8 mois vs 14,8 mois (RRI = 0,38; p < 0,001)	40,5 mois vs 14,7 mois (RRI = 0,29; p < 0,001)	–
SSP2	–	55,6 vs 43,8 mois (RRI = 0,55; p < 0,0001)	–
Intervalle avant la progression selon les Sx*	40,3 mois vs 25,4 mois (RRI = 0,65; p < 0,001)	NA vs NA (RRI = 0,45; p < 0,001)	36,83 mois vs NA (RRI = 0,75; p = 0,028)
Intervalle avant la progression selon l'APS	33,2 mois vs 7,3 mois (RRI = 0,13; p < 0,001)	NA vs 3,7 mois (RRI = 0,06)	37,2 mois vs 3,9 mois (RRI = 0,07; p < 0,001)
Intervalle avant l'apparition des métast.	–	40,5 mois vs 16,6 mois (RRI = 0,27; p < 0,001)	–
Intervalle avant le 1 ^{er} usage d'un nouvel agent	NA vs NA (RRI = 0,33; p < 0,001)	NA vs NA (RRI = 0,60) [†] (chimiothérapie cytotoxique)	39,6 mois vs 17,7 mois (RRI = 0,21; p < 0,001) (antinéoplasique)

*Le critère d'évaluation rapporté est l'intervalle avant la progression selon la douleur; †La valeur de p n'a pas été calculée, vu que la SG n'a pas dépassé le seuil d'efficacité d'O'Brien-Fleming de 0,00008.

APA = apalutamide; ENZA = enzalutamide; NA = non atteinte; PBO = placebo; SSP = survie sans progression; SSP2 = survie sans progression pendant un traitement de deuxième intention

1. Fizazi K *et al.* *N Engl J Med* 2019;380:1235-6;
2. Fizazi K *et al.* *ASCO* 2020 (résumé 5514);
3. Smith MR *et al.* *N Engl J Med* 2018;378:1408-18;
4. Small EJ *et al.* *Ann Oncol* 2019;30:1813-20;
5. Small EJ *et al.* *ASCO* 2020 (résumé 5516);
6. Hussain M *et al.* *N Engl J Med* 2018;378:2465-74;
7. Sternberg CN *et al.* *ASCO* 202 (résumé 5515);
8. Tombal B *et al.* *Lancet Oncol* 2019;20:556-9



Essais sur le CPRCnm : Résultats quant à l'innocuité

	ARAMIS (DARO vs PBO) ¹		SPARTAN (APA vs PBO) ²		PROSPER (ENZA vs PBO) ³	
	Tous grades (%)		Tous grades (%)		Tous grades (%)	
	DARO	PBO	APA	PBO	ENZA	PBO
MI menant à l'arrêt du traitement	8,9	8,7	15	7,3	17	9
Hypertension	7,0	5,8	28	21	18	6
Éruption cutanée	3,1	1,1	26	6,3	4	3
Fatigue	13,2	8,3	33	21	37	16
Asthénie	4,0	3,1	NR	NR	10	7
Fracture	5,5	3,6	18,0	7,5	18	6
Chute	5,2	4,9	22	9,5	18	5
Crises convulsives	0,2	0,2	0,6	0	< 1	0
Étourdissements	4,5	4,0	9,3	6,3	12	6
Hypothyroïdie	0,2	0	9,8	2,0	NR	NR
Changements à l'état mental et cognitif						
Trouble cognitif/trouble de la mémoire	0,5	1,3	NR	NR	8	2
Trouble mental	2,0	1,8	5,1	3,0	5	2



Remarque : les visites prévues pour l'évaluation des manifestations indésirables ont eu lieu à des fréquences différentes selon les essais.

* MI survenues en cours de traitement. † MI d'intérêt, peu importe le lien avec le médicament de l'étude

1. Fizazi K *et al.* *N Engl J Med* 2019;380:1235-36
2. Smith MR *et al.* *N Engl J Med* 2018;378:1408-18
3. Hussain M *et al.* *N Engl J Med* 2018;378:2465-74
4. Smith MR *et al.* *Eur Urol* 2021;79:150-8
5. Hussain M *et al.* *N Engl J Med* 2018;378:2465-74
6. Sternberg CN *et al.* *N Engl J Med* 2020;382:2197-206

Prise en charge des effets secondaires des traitements ciblant les RA – **Fatigue**



Il faut conseiller aux patients ce qui suit :

- Rester actif et viser 30 minutes d'exercice modéré par jour
- Se reposer au besoin
- Bien manger et bien s'hydrater
- Éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie en cas de fatigue

Prise en charge des effets secondaires des traitements ciblant les RA – **Éruption cutanée**



- Habituellement maculaire ou maculopapuleuse
- Apparition : médiane de 82 jours
- Disparaît en environ 60 jours chez la plupart des patients
- L'éruption est réapparue chez environ 1 patient sur 2 ayant reçu l'apalutamide
- Protection contre la peau sèche :
 - Utiliser un produit hydratant
 - Se protéger du soleil et du froid
 - Écran solaire : UVA + UVB et SPF ≥ 30

Prise en charge des effets secondaires des traitements ciblant les RA – **Légère douleur aux articulations ou aux muscles, ou légères crampes**



Il faut conseiller aux patients ce qui suit :

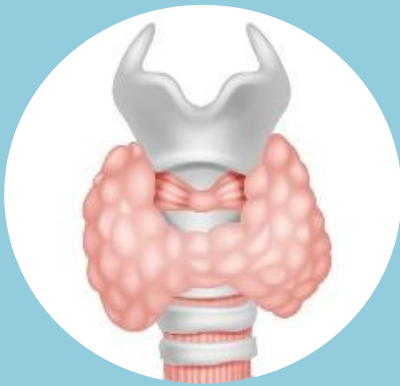
- Prendre les médicaments contre la douleur selon les directives
- Prendre de l'acétaminophène au besoin
- Parler à son médecin ou à son pharmacien avant de prendre de l'ibuprofène, du naproxène ou de l'AAS (peuvent accroître le risque de saignement)
- Se reposer souvent et essayer des exercices légers

Prise en charge des effets secondaires des traitements ciblant les RA – **Santé des os**



- Évaluer la santé des os et le risque de fracture avant le traitement et de façon périodique
 - Examen par DEXA
- Envisager l'emploi d'agents ciblant les os
- Modifications au style de vie :
 - Recommandations : mouvements sécuritaires, exercices adaptés et sécuritaires
 - Assurer un apport adéquat en protéines, calcium et vitamine D
 - Réduire la quantité de caféine et d'alcool

Prise en charge des effets secondaires des traitements ciblant les RA – **Hypothyroïdie** (apalutamide)



- Symptômes fréquents :
 - Fatigue/léthargie, intolérance au froid, constipation, perte de cheveux, prise de poids
- Surveiller la TSH au départ et selon les indications cliniques.
 - En cas de résultat anormal :
 - Mesurer la T3 totale, la T4 libre, la T4 totale
 - Consulter son MSP concernant la prise de suppléments d'hormones thyroïdiennes

Posologie et administration des thérapies ciblées sur les RA

Apalutamide¹

- 240 mg (4 comprimés de 60 mg) par voie orale, **une fois par jour**
- Avaler les comprimés entiers avec un verre d'eau
- Peut être pris **avec ou sans aliments**

Enzalutamide²

- 160 mg (4 capsules de 40 mg) par voie orale, **une fois par jour**
- Avaler les capsules entières avec un verre d'eau
- Peut être pris **avec ou sans aliments**

Darolutamide³

- 600 mg (2 comprimés pelliculés de 300 mg) par voie orale, **deux fois par jour**
- Avaler les comprimés entiers **avec des aliments**

Les patients atteints d'un cancer présentent souvent des comorbidités nécessitant plusieurs médicaments¹

- De nombreux patients atteints de CPRCnm présentent des comorbidités qui les obligent à prendre plusieurs médicaments en plus de leur traitement contre le cancer² :
 - Arthrite
 - Maladie cardiaque
 - Dépression
 - Diabète
 - Dyslipidémie
 - Hypothyroïdie
 - Hypertension
 - Obésité
 - Ostéoporose
 - Ostéopénie



1. Pirschel C. ONSVoice. <https://voice.ons.org/news-and-views/comorbidities-in-cancer-patient-care>. 30 janvier 2017.

2. Shore N et al. *Target Oncol* 2019;14:527-39

Exemples de médicaments pour les comorbidités courantes chez les patients atteints de cancer



Hypertension

- **Diltiazem** (inhibiteurs du CYP 3A4)
- **Carvédilol, vérapamil** (inhibiteurs de la P-gp)



Dyslipidémie

- **Lovastatine, simvastatine** (substrats du CYP 3A4)
- **Rosuvastatine** (substrats de la BCRP)
- **Gemfibrozil** (inhibiteurs du CYP 2C8)



Cardiopathie

- **Clopidogrel** (inhibiteurs du CYP 2C8)
- **Amiodarone, carvédilol, vérapamil** (inhibiteurs de la P-gp)
- **Amiodarone, diltiazem** (inhibiteurs du CYP 3A4)
- **Digoxine** (substrats de la P-gp)

Interactions médicamenteuses potentielles des traitements ciblant les RA

Catégorie d'agent	Exemple ^{1,2}	Interactions apalutamide ³	Interactions enzalutamide ⁴	Interactions darolutamide ⁵
IECA/ARA	Losartan	X	X	
Antagonistes des récepteurs alpha _{1A} -adrénergiques	Tamsulosine, silodosine, alfuzosine, doxazosine	X	X	
Analgésiques	Fentanyl, oxycodone	X	X	
Antibiotiques	Clarithromycine, rifampine	X	X	X*†
Antifongiques	Itraconazole	X	X	X*
Antithrombotiques	Warfarine	X	X	
	Clopidogrel	X	X	
	Dabigatran	X	X	
	Apixaban, rivaroxaban	X	X	
Bêta-bloquants	Bisoprolol	X	X	
Inhibiteurs de la PDE5	Sildénafil, tadalafil	X	X	

ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; PDE5 = phosphodiesterase-5
 *Si des inhibiteurs de la P-gp et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 sont utilisés en concomitance, surveiller plus fréquemment l'apparition de réactions indésirables associées au darolutamide. †Éviter l'usage concomitant d'inhibiteurs de la P-gp et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4.

1. FDA. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>;
 2. Lexicomp Online, Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs Online, 2020; 3. Monographie d'ERLEADA, 2021; 4. Monographie de XTANDI®, 2021; 5. Monographie de NUBEQA® (darolutamide), 2021



Interactions médicamenteuses potentielles des thérapies ciblant les RA (suite)

Catégorie d'agent	Exemple ^{1,2}	Interactions apalutamide ³	Interactions enzalutamide ⁴	Interactions darolutamide ⁵
Bloqueurs calciques	Amlodipine, nifédipine, félodipine	X	X	
	Diltiazem, vérapamil	X	X	
Glycosides cardiaques	Digoxine	X		
Hypnotiques	Alprazolam, clonazépam, diazépam	X	X	
Vessie hyperactive	Darifénacine, fésotérodine, solifénacine, toltérodine	X	X	
Inhibiteurs de la pompe à protons	Pantoprazole, lansoprazole, oméprazole	X	X	
Médicaments psychoactifs	Citalopram, escitalopram	X	X	
	Quétiapine, trazodone	X	X	
Statines	Rosuvastatine	X		X*
	Atorvastatine, simvastatine, lovastatine	X	X	



*Si ces agents sont utilisés en concomitance, surveiller plus fréquemment l'apparition de réactions indésirables et envisager une réduction de la dose de l'agent substrat de la BCRP.

1. FDA. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>;
 2. Lexicomp Online, Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs Online, 2020; 3. Monographie d'ERLEADA, 2021; 4. Monographie de XTANDI®, 2021; 5. Monographie de NUBEQA® (darolutamide), 2021

Interactions médicamenteuses potentielles des thérapies ciblant les RA (suite)

- Vous pouvez obtenir auprès de l'AUC un outil sur les interactions médicamenteuses des traitements ciblant les RA (version imprimée) ou sur le site Web de l'AUC (version numérique) :
- cua.org/sites/default/files/Fli_pbooks/CPD/DDI/mobile/index.html#p=2

NOTICE OF POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS			
Patient Name: _____ Urology/Oncology Provider Name: _____ Phone: (_____) _____ Family Physician Name: _____ Phone: (_____) _____ Other Healthcare Professional Name: _____ Phone: (_____) _____		Prostate Cancer Diagnosis <input type="checkbox"/> Metastatic hormone-sensitive prostate cancer <input type="checkbox"/> Non-metastatic castration-resistant prostate cancer <input type="checkbox"/> Metastatic castration-resistant prostate cancer	
For Patients and their Healthcare Professionals, The patient above has been prescribed a drug therapy for prostate cancer, and there is a potential for drug-drug interactions with medication(s) the patient is currently taking, flagged below.		New Drug Prescribed <input type="checkbox"/> abiraterone acetate (with prednisone) <input type="checkbox"/> apalutamide <input type="checkbox"/> darolutamide <input type="checkbox"/> enzalutamide	
<p>Note the flagged medications and possible impact on drug effects (see both sides of this page)</p> <ul style="list-style-type: none"> Contact the urology/oncology provider should there be concerns about drug therapy Patients should use one pharmacy only, and always carry a list of current medications Consider potential drug interactions with future treatment modifications, natural health products, and complementary or alternative medicines <p>The following tables include medications more commonly encountered in patients undergoing treatment for prostate cancer; these tables are not comprehensive.</p>			
Abiraterone acetate			
Drug effects <input type="checkbox"/> Amitriptyline ¹ <input type="checkbox"/> Aripiprazole ² <input type="checkbox"/> Carbamazepine ³ <input type="checkbox"/> Clozapine ⁴ <input type="checkbox"/> Clozapine ⁴ <input type="checkbox"/> Desipramine ⁵ <input type="checkbox"/> Haloperidol ⁶ <input type="checkbox"/> Imipramine ⁷	Drug effects <input type="checkbox"/> Mefenamic acid ¹ <input type="checkbox"/> Nortriptyline ⁸ <input type="checkbox"/> Paroxetine ⁹ <input type="checkbox"/> Pregabalin ¹⁰ <input type="checkbox"/> Propafenone ¹¹ <input type="checkbox"/> Risperidone ¹² <input type="checkbox"/> Sertraline ¹³ <input type="checkbox"/> Tamoxifen ¹⁴	Abiraterone effects <input type="checkbox"/> Codeine ¹ <input type="checkbox"/> Tramadol ¹	
<p>Abiraterone acetate may decrease serum concentrations of tramadol active metabolite(s) and increase tramadol serum concentrations; monitor for decreased opioid effects.</p>			
Apalutamide			
Drug effects <input type="checkbox"/> Clopidogrel ¹	Drug effects Avoid combination: <input type="checkbox"/> Apixaban ¹ <input type="checkbox"/> Dabigatran ¹ <input type="checkbox"/> Dronedarsone ² <input type="checkbox"/> Esomeprazole ³ <input type="checkbox"/> Itraconazole ⁴ <input type="checkbox"/> Lansoprazole ⁵ <input type="checkbox"/> Lurasidone ⁶ <input type="checkbox"/> Nifedipine ⁷ <input type="checkbox"/> Nimodipine ⁸ <input type="checkbox"/> Omegarazole ⁹ <input type="checkbox"/> Rivaroxaban ¹⁰ <input type="checkbox"/> Ticagrelor ¹¹ <input type="checkbox"/> Vorapaxar ¹² Monitor/Modify: <input type="checkbox"/> Albuterol ¹ <input type="checkbox"/> Alkermes ² <input type="checkbox"/> Aripiprazole ³ <input type="checkbox"/> Benzydol ⁴ <input type="checkbox"/> Bupropion ⁵ <input type="checkbox"/> Carbamazepine ⁶ <input type="checkbox"/> Clonidine ⁷ <input type="checkbox"/> Clozapine ⁸	Drug effects Monitor/Modify cont. <input type="checkbox"/> Chlorzoxipron ¹ <input type="checkbox"/> Chondrochasin ² <input type="checkbox"/> Clozapine ³ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁶ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁷ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁸ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁰ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹¹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹² <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹³ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁴ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁵ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁶ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁷ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁸ <input type="checkbox"/> Oxycodone ¹⁹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁰ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²¹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²² <input type="checkbox"/> Oxycodone ²³ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁴ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁵ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁶ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁷ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁸ <input type="checkbox"/> Oxycodone ²⁹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁰ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³¹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³² <input type="checkbox"/> Oxycodone ³³ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁴ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁵ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁶ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁷ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁸ <input type="checkbox"/> Oxycodone ³⁹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁰ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴¹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴² <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴³ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁴ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁵ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁶ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁷ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁸ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁴⁹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁰ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵¹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵² <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵³ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁴ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁵ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁶ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁷ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁸ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁵⁹ <input type="checkbox"/> Oxycodone ⁶⁰	Apalutamide effects <input type="checkbox"/> Clonidine ¹ <input type="checkbox"/> Gemfibrozil ² <input type="checkbox"/> Ketone ³
<p>Apalutamide may increase serum concentrations of clonidine active metabolite(s) and decrease clonidine concentration. Clonidine may increase apalutamide concentration. Consider therapy modification. Apalutamide may decrease serum concentrations of ketone¹. Ketone¹ may increase concentration of apalutamide.¹ Consider therapy modification.¹</p> <p>Continued on reverse</p>			

DRUG-DRUG INTERACTIONS	
↑ Darolutamide effects Monitor/Modify: <input type="checkbox"/> Clonidine ¹ <input type="checkbox"/> Itraconazole ^{1,2} <input type="checkbox"/> Ketoconazole ¹	↓ Darolutamide effects Avoid combination: <input type="checkbox"/> Carbamazepine ¹ <input type="checkbox"/> Phenytoin ¹
↑ Enzalutamide effects Monitor/Modify: <input type="checkbox"/> Gemfibrozil ¹	↓ Enzalutamide effects Avoid combination: <input type="checkbox"/> Gemfibrozil ¹

Interaction(s), other drug interactions	Practitioner Name



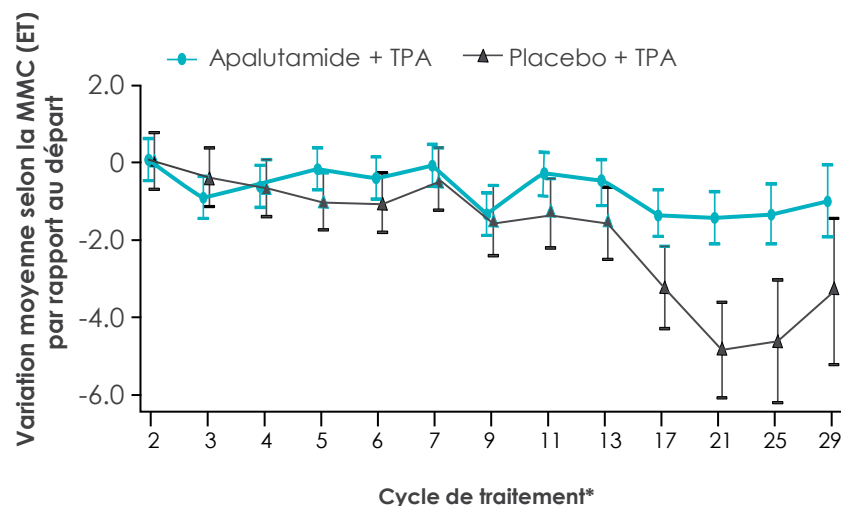
Canadian Urological Association
 185 Dorval Avenue, Suite 401
 Dorval, QC H9S 5J9
 www.cua.org

Essais sur le CPRCnm – Qualité de vie reliée à la santé

- Les hommes atteints de CPRCnm ont généralement une bonne qualité de vie, et il est important de maintenir ce niveau de qualité de vie
- Dans les essais sur les inhibiteurs de la RA dans le CPRCnm, la QdVRS a été maintenue après le début du traitement

SPARTAN¹

Score FACT-P total (différence entre les traitements – variation moyenne selon la MMC par rapport au départ)



Nbre de patients de chaque cycle

APA + ADT	787	769	750	732	707	689	657	631	598	486	373	274	179
PBO + ADT	390	382	376	358	339	289	276	255	208	181	99	62	44

Nbre à risque

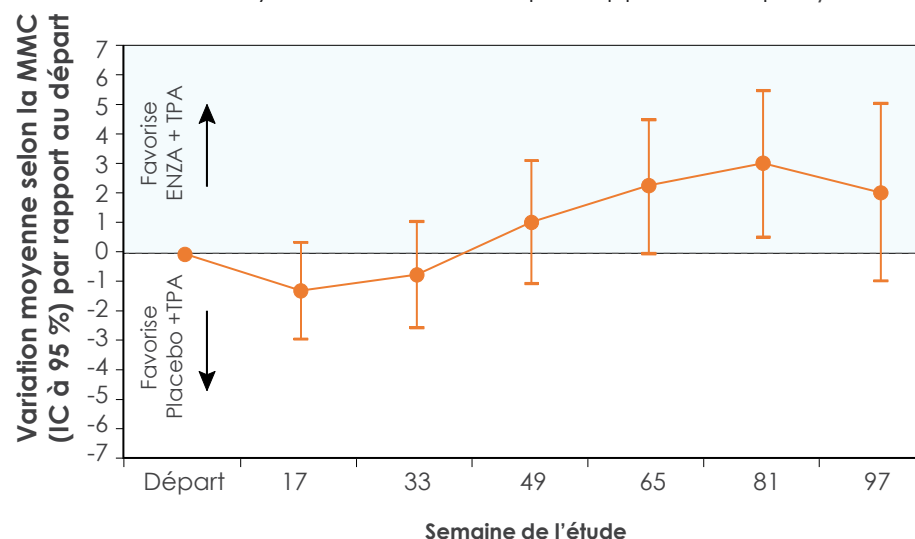
ENZA + ADT	...	815	718	621	522	427	354
PBO + ADT	...	403	329	239	183	139	90

*Le cycle 29 commence environ 25,8 mois après le début du traitement.

FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MMC = méthode des moindres carrés; Différence d'importance clinique minimale, 10 points
QdV = qualité de vie

PROSPER²

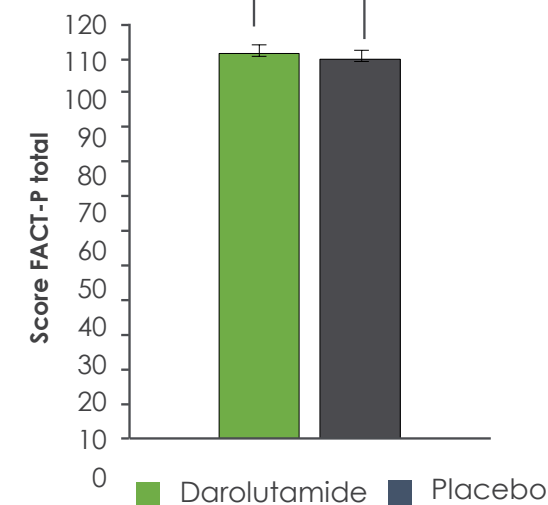
Score FACT-P total (différence entre les traitements – variation moyenne selon la MMC par rapport au départ)



ARAMIS³

Score FACT-P total (différence vs placebo)

1,3 (0,4, 2,1)
 $p < 0,01$



1. Saad F et al. *Lancet Oncol* 2018;19:1404-16
2. Tombal B et al. *Lancet Oncol* 2019;20:556-9
3. Fizazi K et al. 2019;380:1235-46



Questions pour la discussion

- Que devez-vous prendre en considération en matière de qualité de vie au moment de choisir un traitement pour Brian?



Questions pour la discussion

- Comment votre prise en charge changerait-elle si Brian avait 52 ans et qu'il présentait un TDAPS de 11 mois?

Questions pour la discussion

- Comment votre prise en charge changerait-elle si Brian avait 85 ans et qu'il présentait un TDAPS de 5 mois?

Programmes provinciaux de soutien et d'aide aux patients [Province]

	Apalutamide	Darolutamide	Enzalutamide
Couverture provinciale	X	X	X
Nom du programme du fabricant	<ul style="list-style-type: none"> ○ Janssen Programme BioAdvance d'aide aux patients 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bayer Programme DART d'assistance aux patients 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Astellas Programme d'assistance aux patients pour Xtandi
Aide offerte	<ul style="list-style-type: none"> ○ Une provision de médicament à titre humanitaire peut être offerte ○ Une aide financière pour les patients avec ou sans assurance privée peut être offerte 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Une provision de médicament à titre humanitaire peut être offerte ○ Une aide financière pour les patients avec ou sans assurance privée peut être offerte 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Aucune provision de médicament à titre humanitaire n'est offerte ○ Une aide financière pour les patients avec ou sans assurance privée peut être offerte
Coordonnées	Télép. : 1 844 511-2616 Téléc. : 1 855 629-7100 C : erleada@bioadvancemail.ca	Télép. : 1 833 955-3278 Téléc. : 1 877 208-4393 C : info@dartsupport.ca	Télép. : 1 855 982-6348 Téléc. : 1 855 982-6349 C : Info@XTANDIassistanceprogram.ca

Suivi approprié des patients atteints de CPRCnm



Questions pour la discussion

- Comment surveiller l'état de vos patients atteints de CPRCnm?
- Si notre patient « Brian » a des niveaux de testostérone correspondant à la castration et que le traitement permet toujours de maîtriser son taux d'APS, vérifieriez-vous la progression radiologique?

Lignes directrices pour le suivi des patients atteints de CPRC sous hormonothérapie - Lignes directrices de l'EAU

- Évaluer les patients 3 à 6 mois après le début du traitement
- Effectuer à tout le moins ces examens :
 - Mesure du taux sérique d'APS
 - Examen physique
 - Mesure du taux sérique de testostérone
 - Évaluation soigneuse des symptômes
- Tests pronostiques utiles : hémoglobine, ALP, LDH
- Adapter/individualiser le suivi en cas de progression de la maladie ou de non-réponse au traitement
- Si on soupçonne une progression de la maladie, mesurer le taux de testostérone



Considérations relatives à la surveillance des patients atteints de CPRCnm recevant des traitements ciblant les RA – **Effets secondaires liés au traitement**

Effets toxiques cliniques :

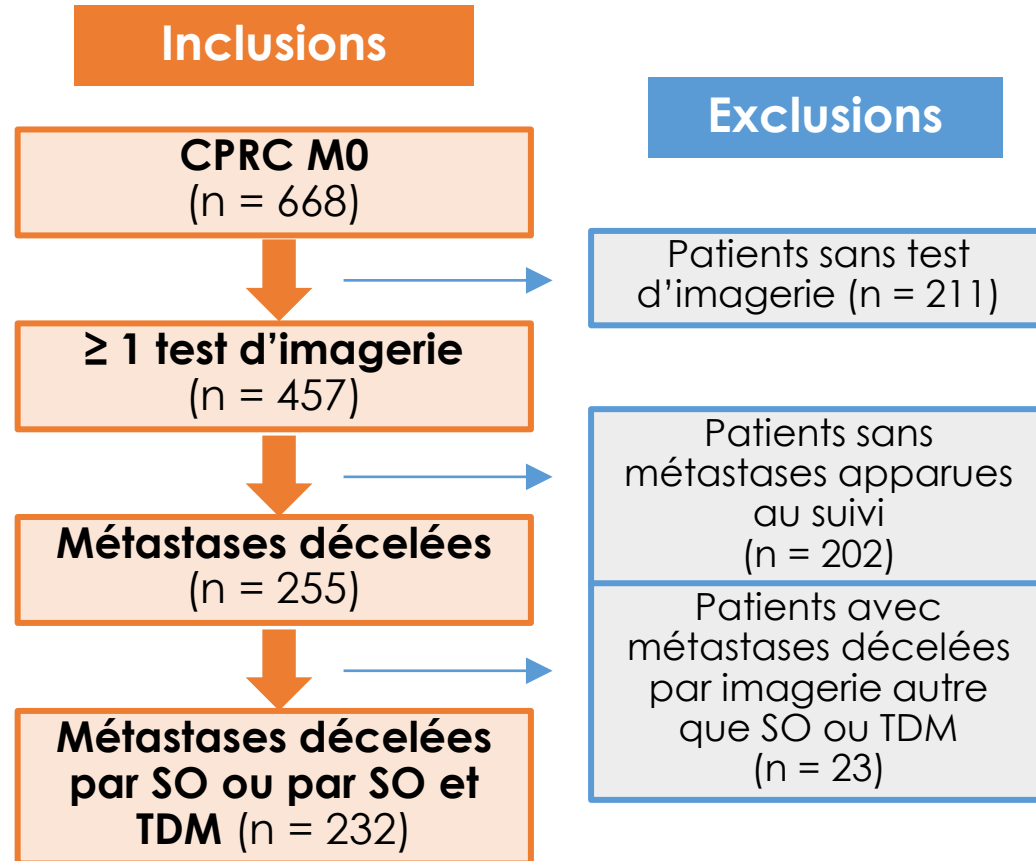
- Effets liés à la privation androgénique
- Fatigue
- Infection
- Maladie cardiaque évolutive
- Crises convulsives et autres effets neuropsychiatriques
- Effets toxiques dermatologiques
- Fracture
- Chutes
- Œdème
- Diarrhée

Effets secondaires à long terme :

- DMO
- Cholestérol
- Surveillance de la TA



Sièges des métastases lors du passage du stade M0 au stade M1 du CPRC



Type de test d'imagerie et type de métastases

	SO seulement, N ^{bre}	TDM ± SO, N ^{bre} (%)
Métastases des tissus mous	-	36 (30)
Métastases osseuses	Impossible de déterminer	66 (56)
Métastases osseuses et des tissus mous	Impossible de déterminer	16 (14)
Total	114	118

- Le fait de ne pas recourir à une TDM pendant une évaluation des métastases peut mener à un sous-diagnostic des métastases des tissus mous et des métastases en général.

Considérations relatives à la surveillance des patients atteints de CPRCnm sous traitement ciblant les RA – **Progression de la maladie**

- En plus du taux d'APS, effectuer une surveillance radiologique
 - Des métastases à distance sans progression selon le taux d'APS sont apparues dans les essais sur le CPRCnm
 - > 40 % des patients avaient des métastases osseuses ou des tissus mous sans qu'il n'y ait « progression selon le taux d'APS »
- Tests pronostiques utiles :
 - Hémoglobine
 - ALP
 - LDH
- Surveiller les symptômes à chaque visite



Question pour la discussion

- Que feriez-vous si le taux d'APS augmentait pendant le traitement, mais que le patient obtenait des résultats négatifs aux examens d'imagerie (TDM et scintigraphie osseuse)?
- Ce patient devrait poursuivre son traitement jusqu'à ce qu'on observe des signes de progression clinique

Exigences de surveillance spécifiques aux traitements ciblant les RA

Apalutamide¹

Surveiller les paramètres cliniques ou de labo selon la pratique courante, **PLUS**

- **TSH** au départ et selon les indications cliniques
- **ECG** au départ et **selon les indications cliniques chez les patients à risque de présenter un allongement de l'intervalle QTc**
- **RIN** pour les patients sous warfarine, au départ et à chaque visite

Enzalutamide²

Surveiller les paramètres cliniques ou de labo selon la pratique courante, **PLUS**

- **Tension artérielle** au départ et à chaque visite
- **ECG et électrolytes** au départ et à chaque visite **chez les patients à risque d'anomalies électrolytiques et d'allongement de l'intervalle QTc**
- **RIN** pour les patients sous warfarine, au départ et à chaque visite

Darolutamide³

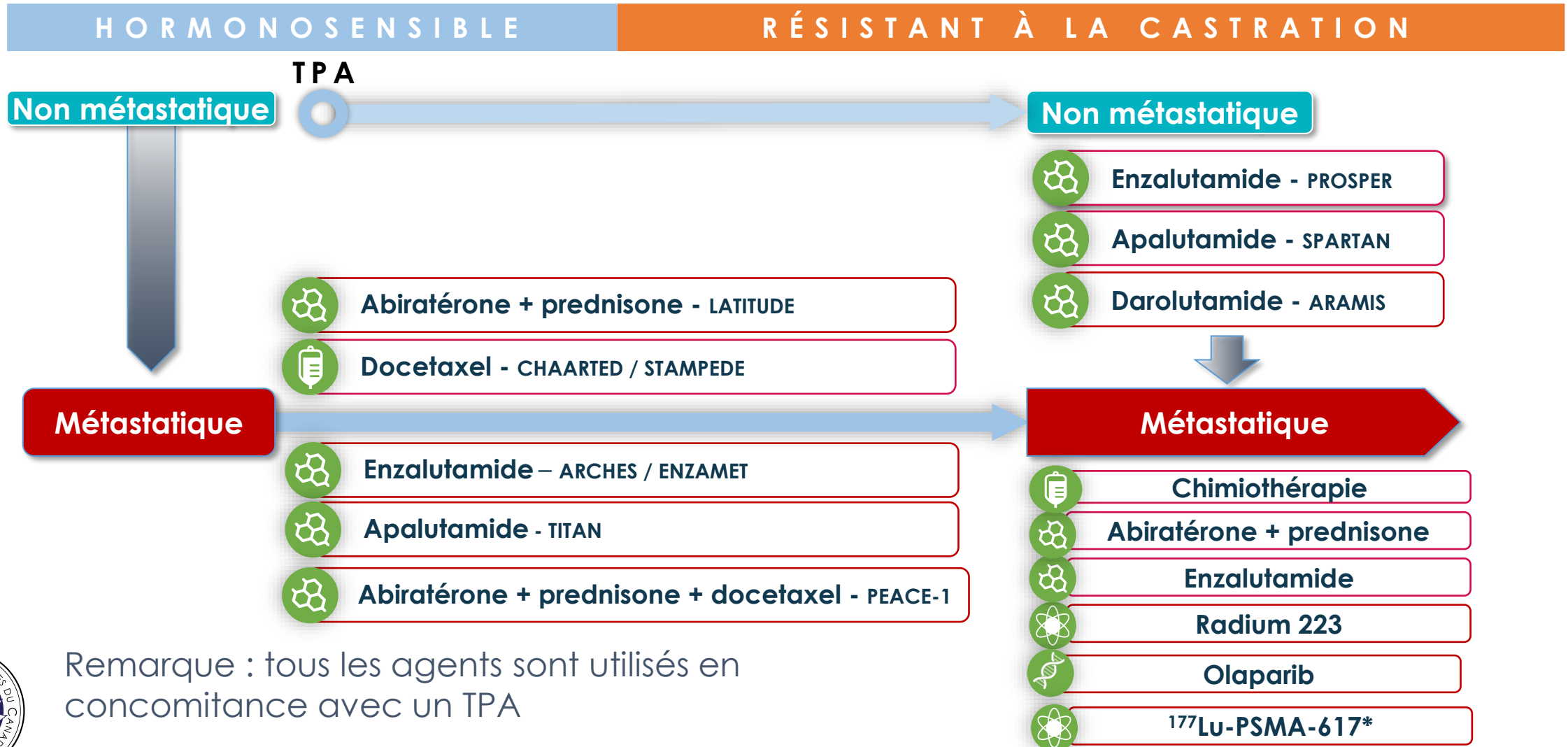
Surveiller les paramètres cliniques ou de labo selon la pratique courante



Que faire lorsque le
cancer évolue vers un
CPRCm?



La nouvelle réalité du traitement par voie générale



Remarque : tous les agents sont utilisés en concomitance avec un TPA

Traitement séquentiel avec ARAT associé à un bienfait limité sur le plan clinique dans le CPRCm - Essais avec répartition aléatoire

Étude Séquence de traitements	SSP médiane (mois)	IAPA (mois)	Réponse ≥ 50 % de l'APS	SG médiane (mois)
PLATO¹				
Enzalutamide (n = 126)				
Enzalutamide				
Khalaf et al.				
Abiratéron				
Enzalutamide				
CARD⁴				
Docetaxel +				
Docetaxel + ARAT* → Cabazitaxel (n = 129)	8,0†	NR	35,7	13,6
PROFOUND⁵				
ARAT* → ARAT* (n = 83)	3,55†	NR	NR	15,11‡
ARAT* → Olaparib (n = 162)	7,39†	NR	NR	18,5

Étant donné l'absence de bienfaits démontrée dans les études sur le passage d'un ARAT à un autre pour traiter un CPRCm, vous attendriez-vous à une absence similaire de bienfaits si le premier ARAT était utilisé pour traiter un CPRCnm et le second, pour traiter un CPRCm?



*Choix du médecin – abiratéron + prednisone ou enzalutamide; †SSPr; ‡SG intérimaire

NR = non rapporté;

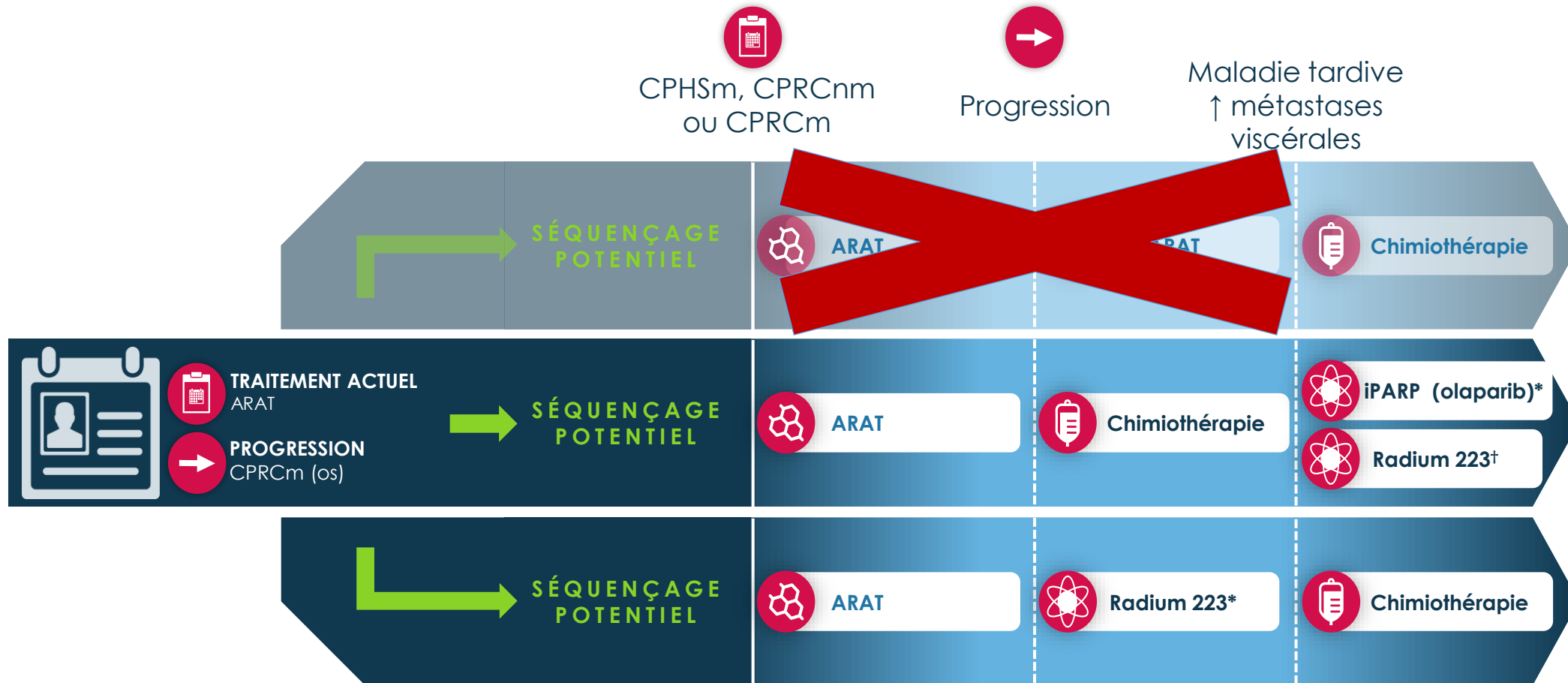
SSPr = SSP radiologique; IAPA = intervalle avant la progression selon le taux d'APS

1. Attard G et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2639-46; 2. Khalaf D et al. *ASCO* 2018. Résumé 5015;

3. Khalaf D et al. *Lancet Oncol* 2019;20:1730-9;3.

4. de Wit R et al. *N Engl J Med* 2019;381:2506-18; 5. Hussain M et al. *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5): v851-v934

Progression du cancer de la prostate : Options potentielles de séquençage des traitements



* Indiqué dans le CPRCm avec mutations de l'ATM ou de BRCA1/2.

† Indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques, mais aucune métastase viscérale connue.

CPHSm = cancer de la prostate hormone-sensible et métastatique

**Prise en charge
multidisciplinaire du CPRCnm**



Questions de discussion

- À quel moment faut-il diriger un patient atteint de CPRC vers un oncologue médical?
- De quels facteurs faut-il tenir compte?
 - Symptômes?
 - Taux d'APS?
 - Imagerie?

Conclusions concernant le CPRCnm

- Le traitement des patients atteints de CPRCnm à risque élevé a entraîné une amélioration de la survie globale, malgré un taux élevé de traitement actif dans les groupes recevant le placebo avec un TPA.
 - Il n'y a pas possibilité de « rattrapage » si le traitement est retardé.



LE PROGRAMME D'AUTO-ÉVALUATION (SECTION 3) EST AUSSI OFFERT SUR :

www.cua.org/uropedia

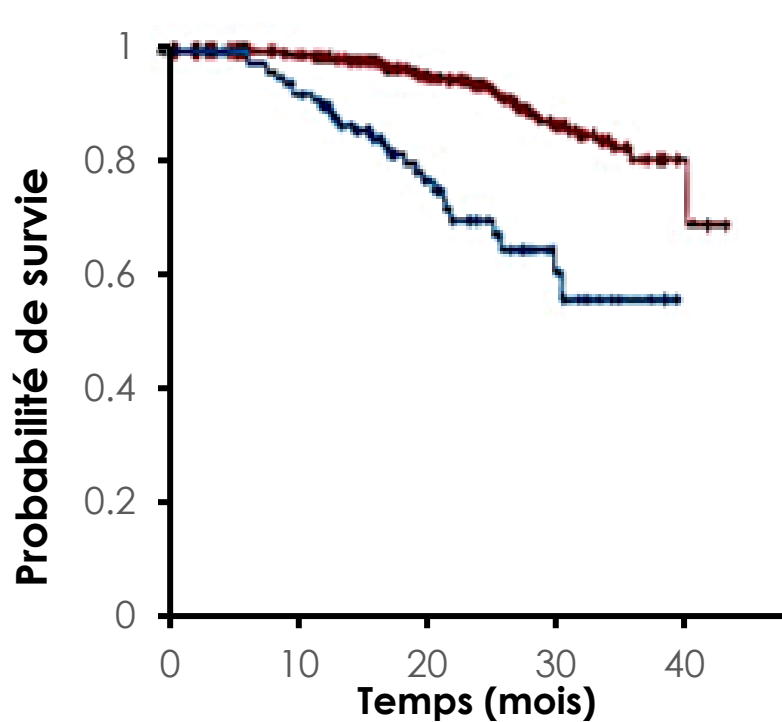


Diapositives supplémentaires



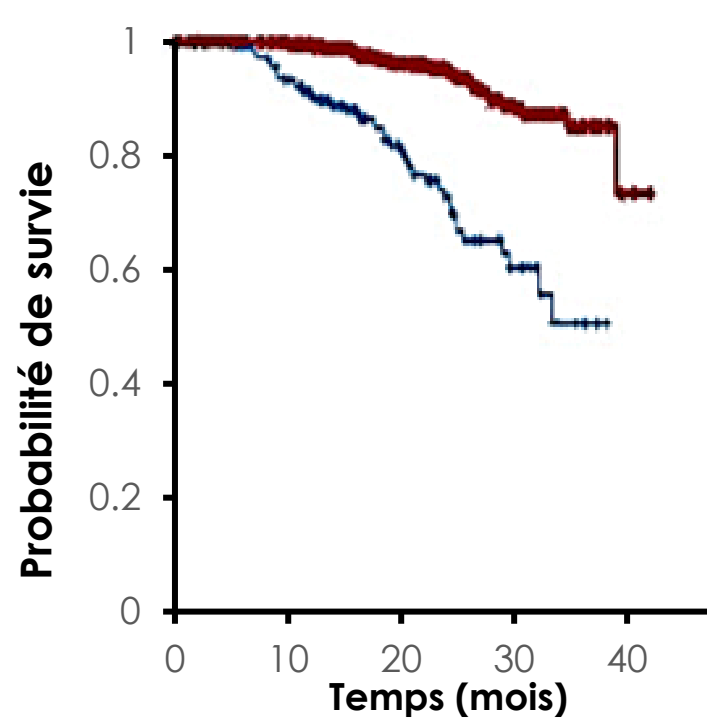
Survie sans métastase comme critère d'évaluation substitut de la survie globale dans le CPRCnm

— Sans métastase — Avec métastases

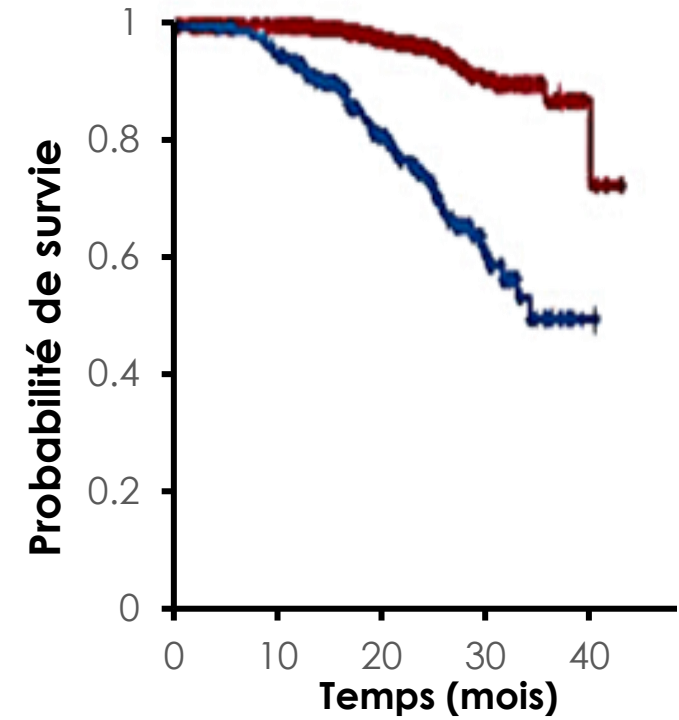


Nbre à risque

Sans métast.	1099	1059	1005	758	530	343	124	38	4	0
Avec métast.	105	104	92	66	45	25	11	4	0	0



1026	986	940	709	498	328	114	36	4	0
175	174	157	115	77	40	21	6	0	0



967	927	882	668	472	311	106	32	4	0
230	229	212	156	103	57	29	10	0	0



Relation entre le TDAPS et le risque de métastases osseuses

Population	Traitement	Intervalle médian avant la SSMO (mois)	Prolongement médian de la SSMO (mois)	RRI	p
Tous les patients (n = 1432)	Denosumab	29,5	4,2	0,85	0,028
	Placebo	25,2			
TDAPS					
≤ 10 mois (n = 1554)	Denosumab	28,4	6,0	8,4	0,042
	Placebo	22,4			
≤ 6 mois (n = 846)	Denosumab	25,9	7,2	0,77	0,006
	Placebo	18,7			
≤ 4 mois (n = 552)	Denosumab	25,8	7,5	0,71	0,004
	Placebo	18,3			



Redéfinir le risque de métastases en cas de récurrence du cancer de la prostate

Étude sur le CP non traité par castration après prostatectomie radicale

- 193 hommes
- Taux médian d'APS au moment de la conversion en cancer métastatique selon la SO : 31
- Taux d'APS au moment de la conversion selon la SO (% de patients)
 - < 10 = 25,8 %
 - 10 à 100 = 50,8 %
 - > 100 = 23,3 %
- Facteur de risque de faible taux d'APS (< 10) lors de l'apparition de métastases osseuses
 - Faible taux d'APS au moment du diagnostic
 - Score de Gleason plus élevé
 - Intervalle plus court avant l'apparition de métastases

- Comme les métastases peuvent se produire à un faible taux d'APS, les patients dont la progression biochimique est prise en charge selon les normes ont besoin de scintigraphies osseuses(SO) régulières, même si le taux d'APS est faible, afin que les métastases soient décelées avant l'apparition des symptômes.



Essais de phase III sur le CPRCnm : Critères d'inclusion

	ARAMIS ¹⁻⁴			SPARTAN ^{5,6}			PROSPER ^{7,8}		
Traitement	Darolutamide vs placebo			Apalutamide vs placebo			Enzalutamide vs placebo		
Plan de l'étude	Rand. (2:1); TDAPS (≤ 6 vs > 6 mois) et utilisation d'un Tx ciblant les ostéoclastes			Rand. (2:1); stratifié selon le TDAPS (≤ 6 vs > 6 mos), utilisation d'un Tx ciblant les ostéoclastes et maladie locorégionale			Rand. (2:1); stratifié selon le TDAPS (< 6 vs ≥ 6 mois) et utilisation d'un Tx ciblant les ostéoclastes		
Accumulation (ciblée/réelle)	1500/1509			1200/1207			1560/1401		
Dates	Début	FCD	Fin	Début	FCD	Fin	Début	FCD	Fin
	Sept 2014	Sept 2018	Juin 2020	Oct. 2013	Mai 2017	Nov. 2021	Oct. 2013	Juin 2017	Mai 2020
Principaux critères d'évaluation	SSM, délai avant l'apparition de métastases ou le décès								
Critères d'évaluation secondaires	SG, délai avant progression (douleur), délai avant la TDM, délai avant la 1 ^{re} CMS, innocuité			Délai avant métastases, SSP, délai avant la progression (symptômes), OS, délai avant la TDM, SSP, innocuité, PK			Délai avant la progression (APS), délai avant la 1 ^{re} utilisation d'un nouveau traitement antinéo., SG, délai avant la 1 ^{re} TDM, QdVRS, délai avant la survie spécifique à la maladie sans TDM, délai avant la survie sans TDM, délai avant la progression (douleur), innocuité, taux de réponse de l'APS		
Autres critères d'évaluation	SSP, délai avant la 1 ^{re} interv. invasive liée au CP, amorce du Tx antinéo. subséquent, progression (APS), réponse de l'APS, IF ECOG et QdVRS			Temps de progression de l'APS, taux de réponse à l'APS, QdVRS, SSP2			s. o.		
QdVRS	FACT-P, EORTC-QLQ-PR25, EQ-5D-3L			FACT-P et EQ-5D			FACT-P, EQ-5D-5L et QLQ-PR25		
Exclusions – maladies neuro.	Aucune			ATCD de crises convulsives ou affection pouvant prédisposer aux crises convulsives					
Critère d'admissibilité	CPRCnm avec TDAPS ≤ 10 mois								
	APS au départ ≥ 2 ng/mL			APS au départ > 2 ng/mL			APS au départ ≥ 2 ng/mL		

1. ClinicalTrials.gov; numéro d'étude : NCT02200614. 2. Fizazi K et al. *J Clin Oncol* 2015;33:(suppl); résumé TPS5080). 3. Fizazi K et al. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:1007-17. 4. Fizazi K et al. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.. 5. ClinicalTrials.gov; numéro de l'étude: NCT01946204. 6. Smith MR et al. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18. 7. ClinicalTrials.gov; numéro d'étude : NCT02003924. 8. Hussain M et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74

Essais sur le CPRCnm : Méta-analyse de l'innocuité

Manifestation indésirable (MI)	Rang pour l'innocuité				Rapport des cotes		
	Rang 1	Rang 2	Rang 3	Rang 4	APA vs ENZA	DARO vs ENZA	APA vs DARO
MI graves	PBO	APA	DARO	ENZ	0,76	0,92	0,83
Chutes, graves*	PBO	DARO	ENZA	APA	0,86	0,58	0,50
Fatigue (tous grades)*	PBO	DARO	APA	ENZA	0,61	0,59	0,97
Fatigue, grave*	DARO	PBO	APA	ENZA	0,76	0,10	0,13
Hypertension*	PBO	DARO	APA	ENZA	0,53	0,51	0,96
Trouble mental*	DARO	PBO	APA	ENZA	0,63	0,15	0,24
Nausées	DARO	PBO	APA	ENZA	0,86	0,63	0,74
Diarrhée	PBO	ENZA	DARO	APA	0,71	0,81	0,87
Éruption cutanée	PBO	DARO	APA	/	/	/	0,62
Crises convulsives	PBO	DARO	APA	ENZA	0,71	0,33	0,47
Fracture	PBO	DARO	APA	/	/	/	0,62

* Une hétérogénéité significative dans l'effet a été observée entre les inhibiteurs des RA concernant ces MI. Les différences n'étaient pas significatives pour les autres MI

4104 patients ont été inclus dans l'analyse de l'innocuité

/ = Non rapporté; APA = apalutamide; DARO = darolutamide; ENZA = enzalutamide; PBO = placebo

Atlavilla A et al. ESMO 2019. (résumé 868P)

