

Point de vue de l'oncologue

**Dr Mahammedi
Centre Jean Perrin
Clermont Ferrand**

21 Mars 2025

Montrouge



GENERALITES

Les traitements médicamenteux dans le cancer de la prostate :

- Centrés sur l'hormonothérapie +++
- Agoniste de la LHRH et antagoniste.
- Hormonothérapie de seconde génération: ARPI.
- Chimiothérapie par les taxanes : docétaxel et cabazitaxel.

Thérapies ciblées :

- Inhibiteur des PARP.
- Traitements : PIK3AKT (pTEN loss) etc...

Développement rapide des nouvelles thérapeutiques

Historique Médecine Nucléaire dans le cancer de la prostate

□ Expérience de la médecine nucléaire : deux déceptions :

- *Traitement par samarium (Quadramet [®])* : traitement palliatif pour les douleurs .
- *Traitement par Radium-223*: 1 er essai démontrant une augmentation de la survie globale mais pas de remboursement en France pendant 10 ans.



Etat des lieux dans le cancer de la prostate

-Avant la RIV -

Therapy	Trial setting	Trial ^a	Control	Primary endpoint	HR (95%CI)	p-value
Docetaxel-estramustine	First line	SWOG 99-16 (14)	Mitoxantrone-prednisone	mOS: 17.5 vs. 15.6 months	0.80 (0.67-0.97)	0.02
Docetaxel q3w ^b	First line	TAX 327 (15, 16)	Mitoxantrone-prednisone	mOS: 19.2 vs. 16.3 months	0.79 (0.67-0.93)	0.004
Cabazitaxel ^b	Post-docetaxel	TROPIC (17)	Mitoxantrone-prednisone	mOS: 15.1 vs. 12.7 months	0.70 (0.59-0.83)	<0.0001
Cabazitaxel ^b	Post-docetaxel + abiraterone or enzalutamide	CARD (18)	Abiraterone or enzalutamide (alternative to previously used)	mrPFS: 8.0 vs. 3.7 months	0.54 (0.40-0.73)	<0.001
Abiraterone-prednisone	Post-docetaxel	COU-AA-301 (19)	Placebo-prednisone	mOS: 15.8 vs. 11.2 months	0.74 (0.64-0.86)	<0.0001
Abiraterone-prednisone	First line	COU-AA-302 (21)	Placebo-prednisone	mOS: 34.7 vs. 30.3 months	0.81 (0.70-0.93)	0.0033
Enzalutamide	Post-docetaxel	AFFIRM (20)	Placebo	mOS: 18.4 vs. 13.6 months	0.63 (0.53-0.75)	<0.001
Enzalutamide	First line (asymptomatic or mildly symptomatic)	PREVAIL (22)	Placebo	mrPFS: NR vs. 3.9 months mOS: 32.4 vs. 30.2 months	rPFS: 0.19 (0.15-0.23) OS: 0.71 (0.60-0.84)	Both <0.001
Radium-223 + best SOC	Symptomatic bone metastases + no known visceral metastases ± prior docetaxel	ALSYMPCA (23)	Placebo + best SOC	mOS: 14.9 vs. 11.3 months	0.70 (0.58-0.83)	<0.001

^a95% confidence interval; *HR*, hazard ratio; *mOS*, median overall survival; *mrPFS*, median radiographic progression-free survival; *NR*, not reached; *SOC*, standard of care; *q3w*, every 3 weeks. ^bas a phase IV study. All other studies were phase III.

Nouvelle ère ?

□ Proposition d'un essai avec le Lutetium –PSMA : Appel Médecin nucléaire(MN):

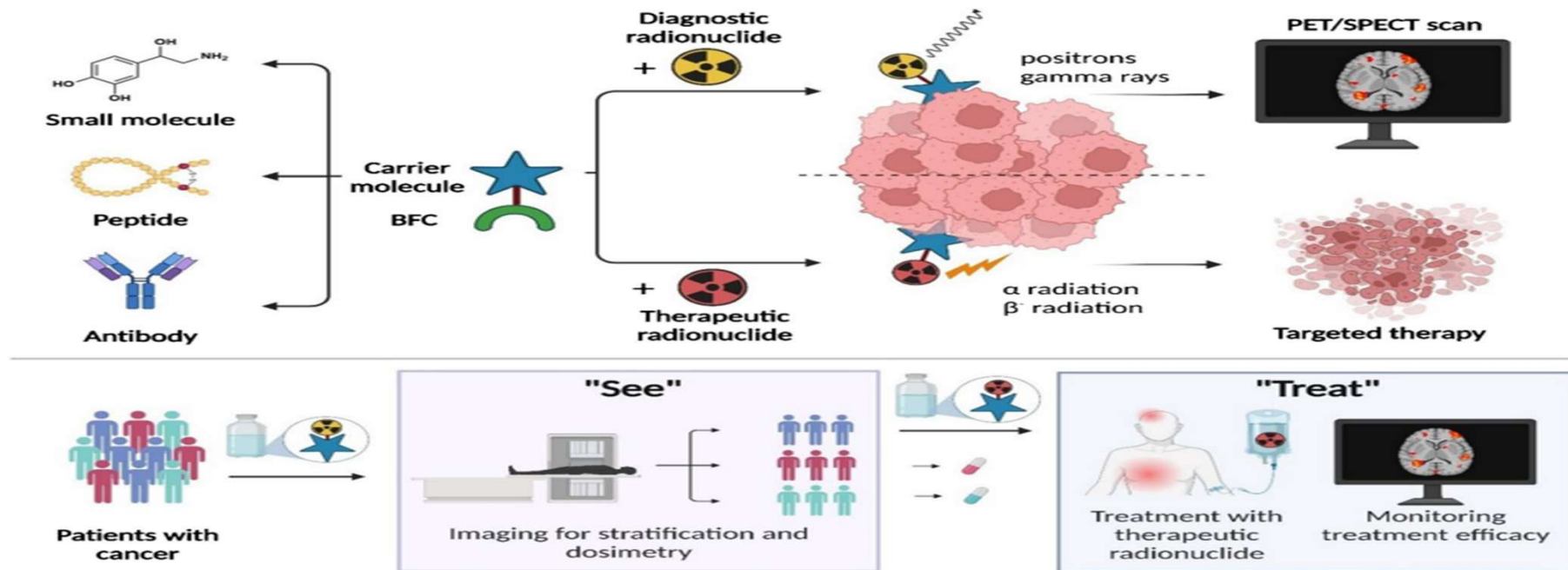
- Radionucléide.
- Emission bêta .
- PSMA- 617 et Lutetium.
- Pénétration de quelques millimètres dans les tissus tumoraux.
- Thérapie ciblée.
- Utilisation notamment en Allemagne et en Australie.



➤ *dixit mon MN : C'est l'avenir !!!!*



En résumé

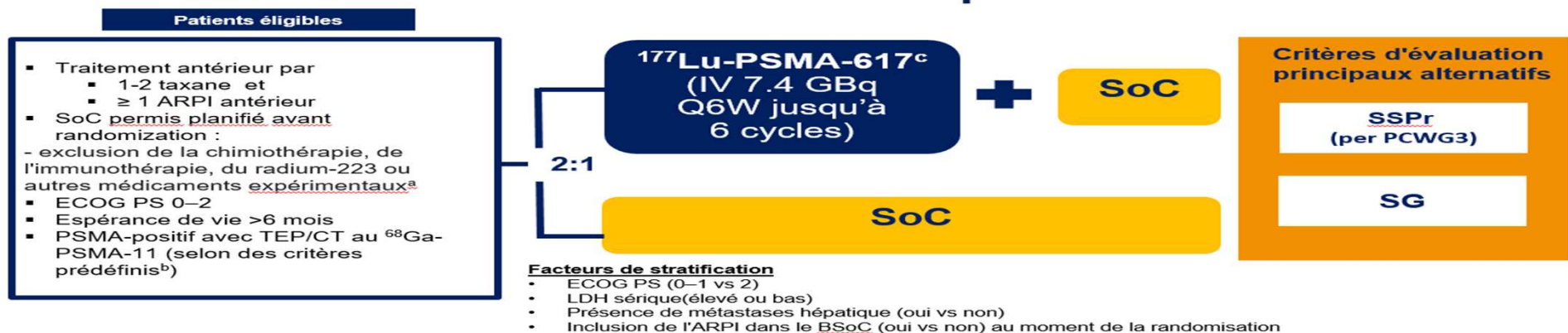


Concept : « je vois et je traite »

Les premiers essais et les premiers écueils

□ 2018 : Proposition de l'Essai Vision :

- Essai de phase III dans le cancer de la prostate métastatique après une chimiothérapie par docétaxel et une hormonothérapie de nouvelle génération.
- Lutetium PSMA +/- hormonothérapie de seconde génération.



Problèmes d'organisation

- Difficulté de mise en place du traitement par RIV.
- Délai trop long d'accession au traitement novateur par rapport aux possibilités de traitement concurrentiel de type chimiothérapie...
- Nécessité de faire plusieurs fois les examens complémentaires de type scanner TAP et scintigraphie osseuse.
- Intérêt du TEP –FDG souvent mal compris par les oncologues .
- Nouvelle Terminologie à apprendre ...

LA RIV : un potentiel ou une ènième illusion ?

- Les premiers résultats de l'essai VISION:

1. Amélioration de la survie sans progression radiologique .

2. Amélioration de la survie globale.

= les points fondamentaux avant adoption par l'oncologue .



SSP_a
HR 0.40
(99.2% CI: 0.29–0.57)
 $p < 0.001$

SG_b
HR 0.62
(95% CI: 0.52–0.74)
 $p < 0.001$

Oui, mais pas de comparaison avec une des références thérapeutiques : la Chimiothérapie !!!

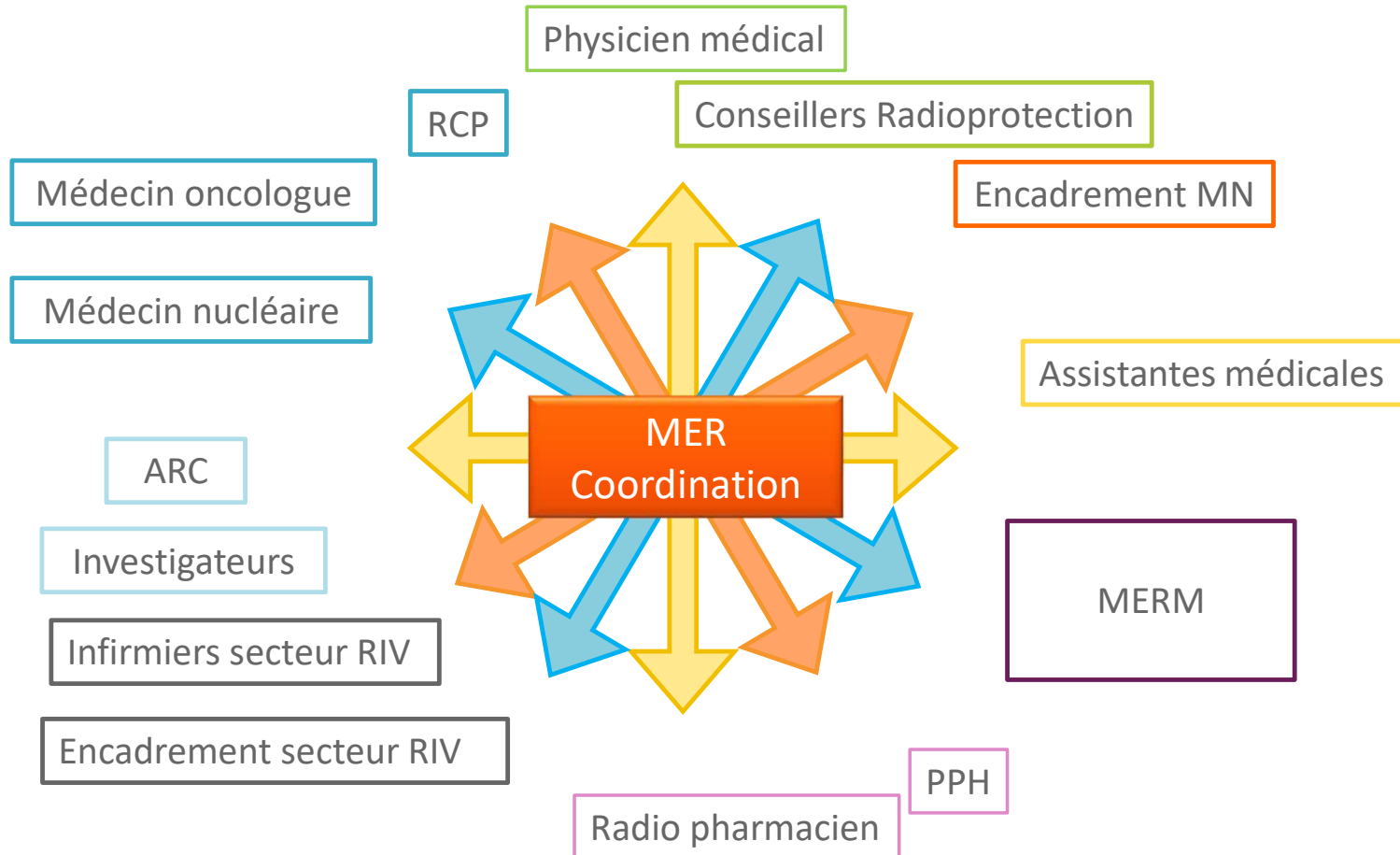
Défis et Barrières à l'adoption

- Comment améliorer l'organisation du parcours patient ?
- Quels sont les effets secondaires au long cours de cette thérapie?
- Quelle est la qualité de vie du traitement par RIV?
- Quelle est l'efficacité du traitement comparé aux traitements standards ? +++
- Problème d'accès aux infrastructures.

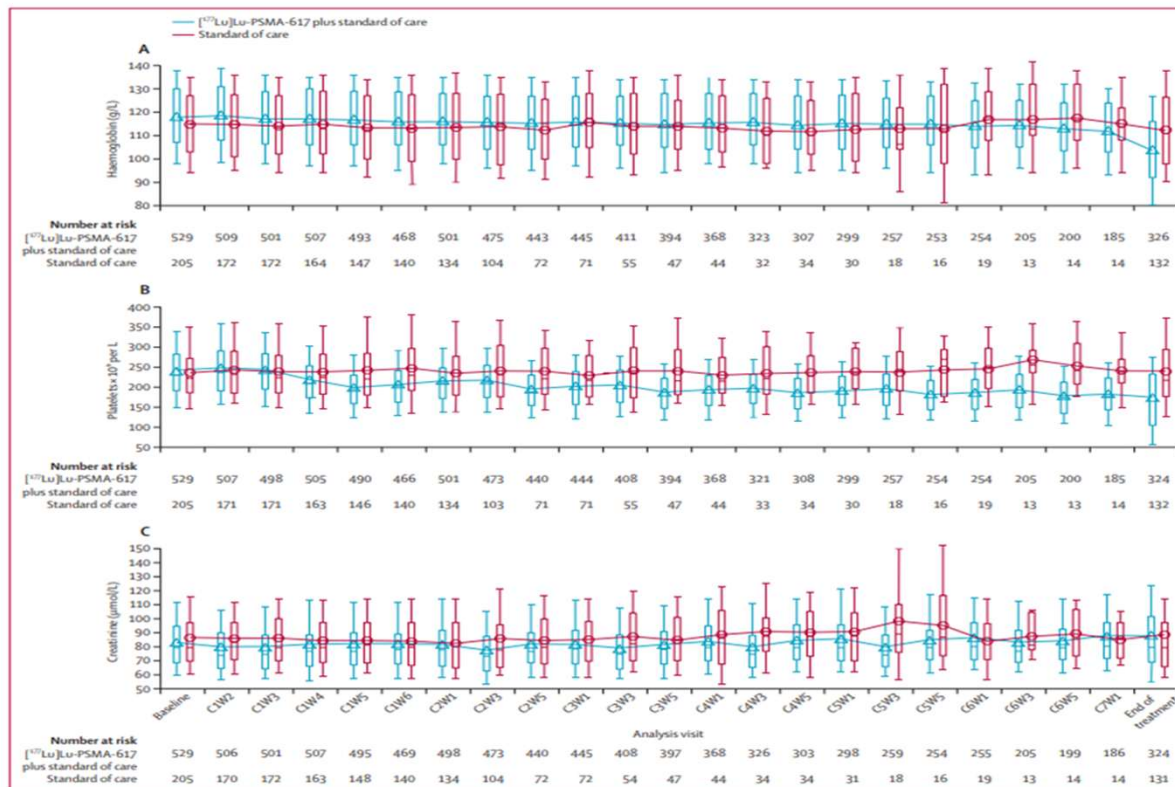


Comment améliorer l'organisation du parcours patient ?

Interactions du MER de Coordination



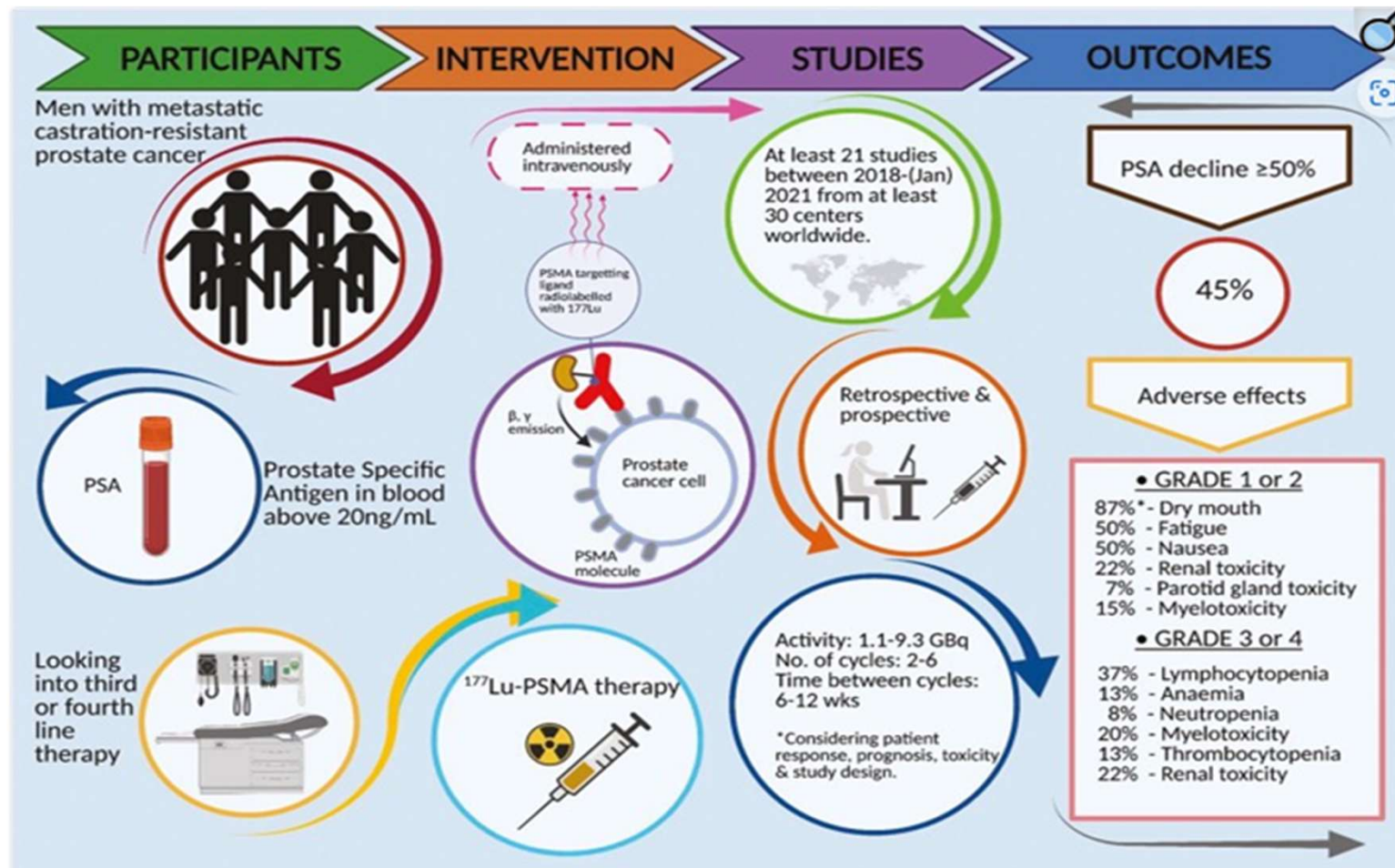
Quelle est la qualité de vie d'un traitement par RIV lutetium ?



Pas de différence significative

Quels sont les effets secondaires au long cours?

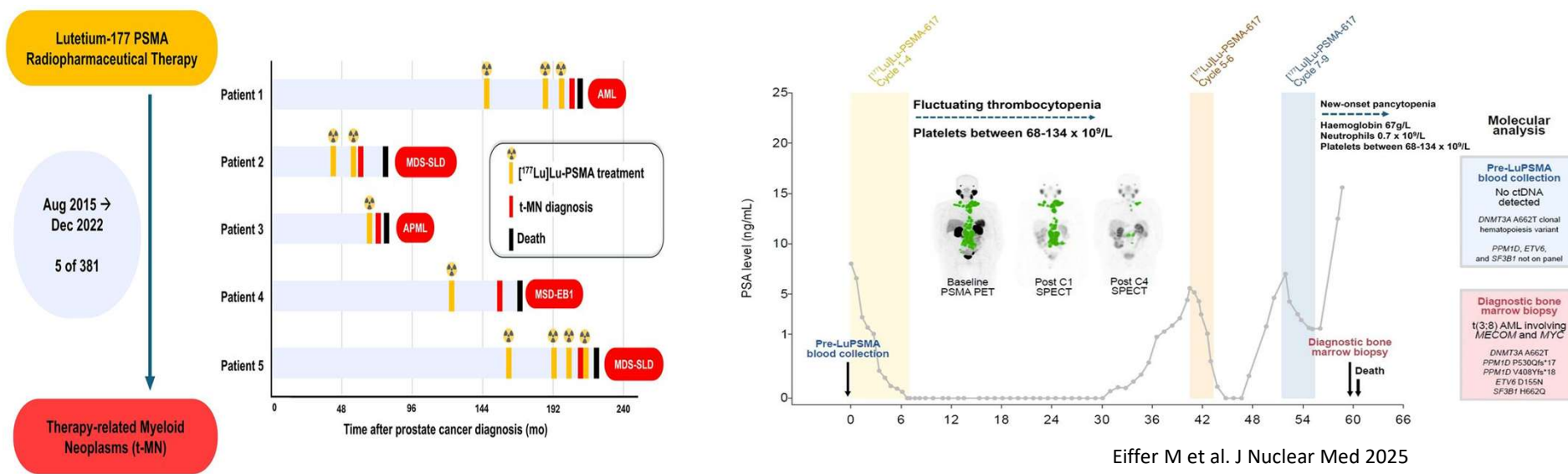
Les effets secondaires « classiques »



Quels sont les effets secondaires « au long cours » ?

Etude de recueil des données de safety en cours :

-Toxicités hématologiques et le risque de second cancer ou de maladie hématologique ?



Quelle est l'efficacité du traitement comparé aux traitements standards ?

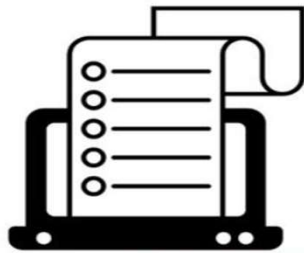
Therapy	FDA-approved indication	EMA-approved indication	Trial setting	Trial	Control	Primary endpoint ^a	HR (95%CI)	p-value
Olaparib	HRR gene-mutated, post-ARPI mCRPC (24)	BRCA-mutated, post-ARPI mCRPC (25)	Post-ARPI, with ≥1 alteration in BRCA1/2 or ATM (cohort A) or ≥1 alterations in 12 other prespecified genes ^d (cohort B)	PROfound (26)	Abiraterone or enzalutamide (crossover allowed)	Cohort A (≥1 alteration in BRCA1/2 or ATM): mrPFS: 7.4 vs. 3.6 months	0.34 (0.25–0.47)	<0.001
Rucaparib	BRCA-mutated, post-ARPI + taxane mCRPC ^e (27)	Not applicable (28)	Post-ARPI, with a BRCA1, BRCA2, or ATM alteration	TRITON3 (29)	Physician's choice (docetaxel, abiraterone, or enzalutamide)	BRCA-mutated subgroup: mrPFS: 11.2 vs. 6.4 months ITT group: mrPFS: 10.2 vs. 6.4 months	BRCA-mutated subgroup: 0.50 (0.36–0.69) ITT group: 0.61 (0.47–0.80)	Both <0.001
Olaparib–abiraterone + prednisone or prednisolone	BRCA-mutated mCRPC (30)	Chemo-ineligible mCRPC (25)	First line	PROpel (31)	Placebo–abiraterone + prednisone or prednisolone	mrPFS: 24.8 vs. 16.6 months (ITT population, regardless of the HRR gene mutation status)	0.66 (0.54–0.81)	<0.001
Niraparib–abiraterone + prednisone	BRCA-mutated mCRPC (32)	BRCA-mutated mCRPC (33)	First line, with or without HRR-related gene alterations	MAGNITUDE (34)	Placebo–abiraterone + prednisone	BRCA-mutated subgroup: mrPFS: 16.6 vs. 10.9 months Overall HRR gene-mutated cohort: mrPFS: 16.5 vs. 13.7 months	BRCA-mutated: 0.53 (0.36–0.79) HRR gene-mutated: 0.73 (0.56–0.96)	BRCA-mutated: 0.001 HRR gene-mutated: 0.022
Talazoparib–enzalutamide	HRR gene-mutated mCRPC (35)	First-line mCRPC (36)	First line (asymptomatic or mildly symptomatic)	TALAPRO-2 (37)	Placebo–enzalutamide	mrPFS: Not reached vs. 21.9 months (ITT population, regardless of the HRR gene mutation status)	0.63 (0.51–0.78)	<0.0001
Pembrolizumab	Unresectable/metastatic solid tumours that are MSI-high, dMMR, or TMB-high (≥10 mutations/Mb); progressed on prior treatment; and have no satisfactory alternative treatment options (38)	Not applicable (39)	All patients received ≥1 prior regimen	5 agnostic studies for the MSI-H or dMMR indication (38); KEYNOTE-158 for the TMB-high indication (40)	Not applicable (all studies were phase II)	ORR in patients with MSI-high or dMMR PCa (n = 8): 13%; ORR in patients with TMB-high PCa ^f (n = 11): 9%	Not applicable	Not applicable
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + SOC ^b	PSMA-positive, post-ARPI + taxane mCRPC (41)	PSMA-positive, post-ARPI + taxane mCRPC (42)	PSMA-positive, post-ARPI + taxane mCRPC	VISION (43)	SOC ^b	mrPFS: 8.7 vs. 3.4 months mOS: 15.3 vs. 11.3 months	mrPFS: 0.40 (99.2% CI = 0.29–0.57) mOS: 0.62 (0.52–0.74)	Both <0.001

^aPrimary endpoint: overall survival; ^bStandard of care (SOC) included, but was not limited to abiraterone, enzalutamide, radiotherapy, denosumab, or glucocorticoid at any dose. ^cUnder accelerated approval based on the TRITON2 phase II single-arm trial (27). ^dIncluded BRPI1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RADS1B, RADS1C, RADS1D, or RADS1L. ^eThe 11 patients with prostate cancer (PCa) had ≥175 mutations/exome by whole-exome sequencing analysis, which is approximately equivalent to tumour mutational burden (TMB) ≥10 mutations/Mb by the FoundationOne CDx assay (40).

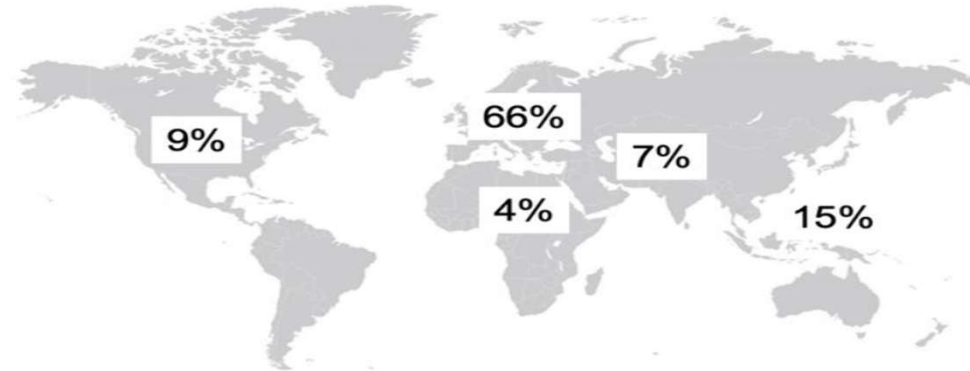
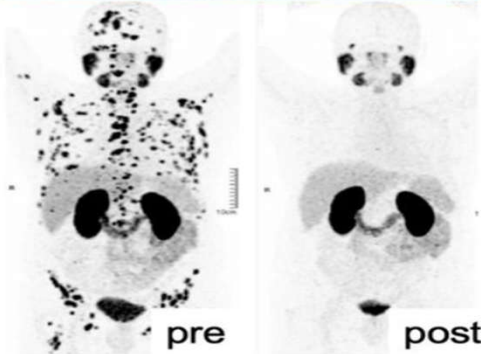
De nombreux essais sont en cours ...

Evolution de la théranostique

2022 Status | Prostate cancer theranostics



Theranostics



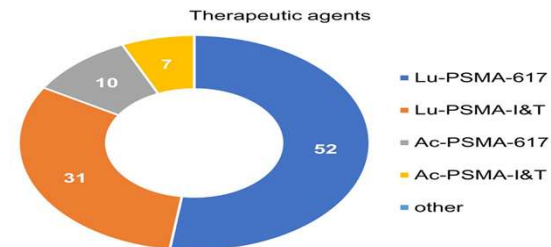
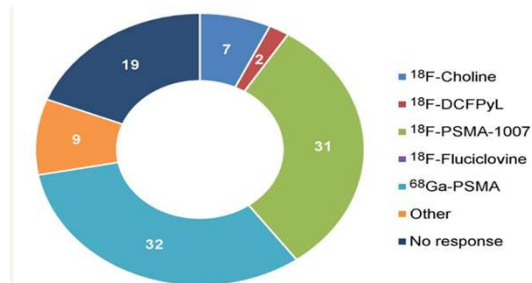
- PET for prostate cancer accounts for 15% indications
- 32% and 31% performed with ^{68}Ga - and ^{18}F -PSMSA, respectively
- Growth of 100% in next 5 y
- Challenges: assessment of heterogeneous response, interaction with urologists and oncologists, limited reimbursement, and capacity building

Cela nécessite des infrastructures , une collaboration interdisciplinaire, un remboursement...

AVENIR de la RIV pour l'oncologue

Optimisation des nouveaux radio-ligands:

- ✓ Le but étant de limiter la délivrance du radio-isotope au site tumoral en minimisant l'irradiation au niveau des tissus sains
- ✓ Utilisation des émetteurs Alpha ?



Personnalisation et optimisation du traitement:

- ✓ Dosimétrie individualisée ?
- ✓ Biomarqueurs et sélection des patients ?

AVENIR DE LA RIV pour l'oncologue

❑ Thérapies combinées:

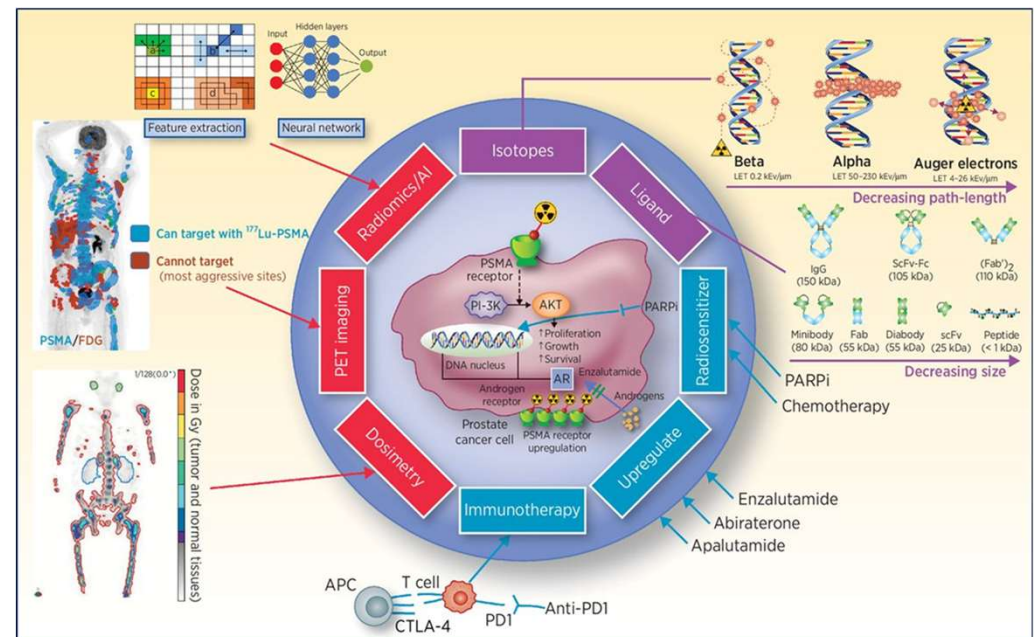
- ✓ *Immunothérapie.*
- ✓ *Inhibiteur du PARP.*
- ✓ *Alpha + Beta particules.*
- ✓ *Chimiothérapie.etc...*

❑ A quel moment de la maladie?

❑ A quel patient ?

❑ Comment évaluer la réponse en TEP?

❑ Quel est le coût ?...



Conclusion

RIV: Lever ou coucher de soleil ?

