

# Abiraterona en CPRC

- **El CaP es un tumor dependiente de andrógenos**
  - 90% respuestas a terapia de deprivación androgénica (TDA)
- **Carcinoma de próstata resistente a castración**
  - Progresión tumoral en ambiente de deprivación de andrógenos.
  - Criterios PCWG2
  - Múltiples mecanismos de resistencia a castración
    - Es frecuente la persistencia de actividad del RA
    - Algunos relacionados con la dependencia androgénica del CaP
      - Síntesis de andrógenos extratesticulares
      - Síntesis de andrógenos intratumorales
      - Sobreexpresión de RA
      - Mutación y promiscuidad de RA
  - Es frecuente la respuesta a nuevas maniobras hormonales
    - Ninguna maniobra hormonal clásica ↑ SG

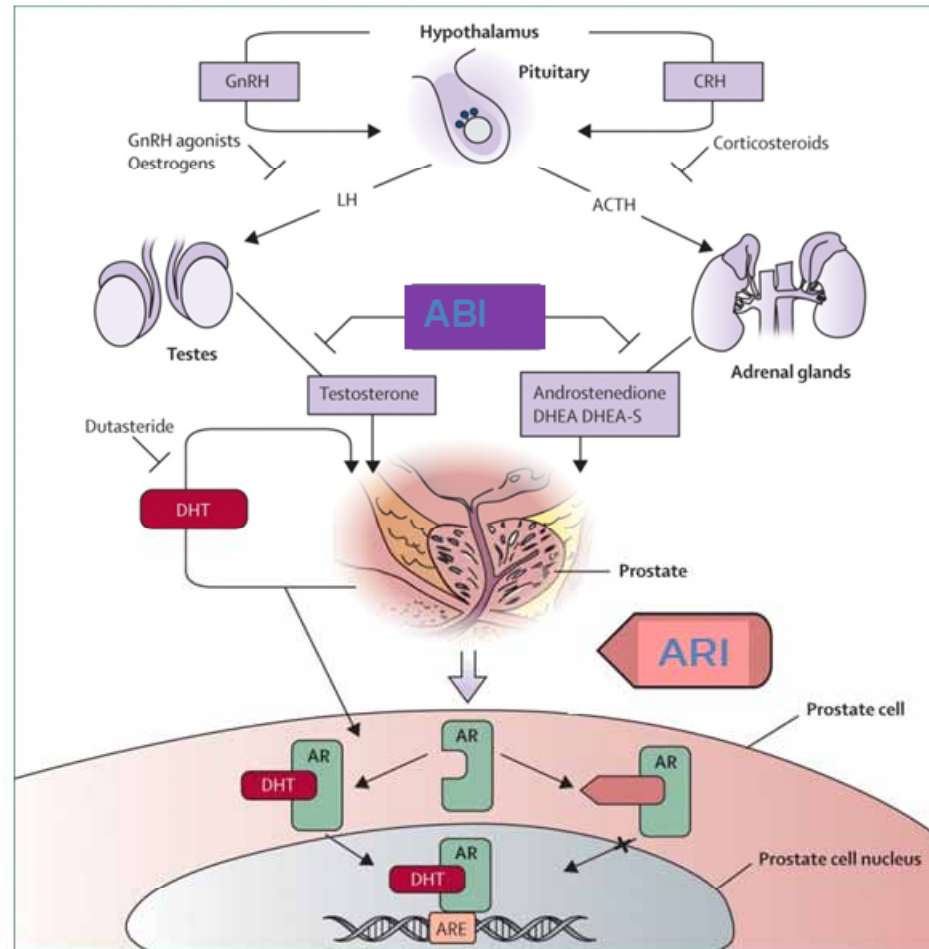


# Nuevos tratamientos hormonales

## ● Nuevas terapias hormonales en CPRC

### ABI

- Ketoconazol
- Abiraterona
- TK700



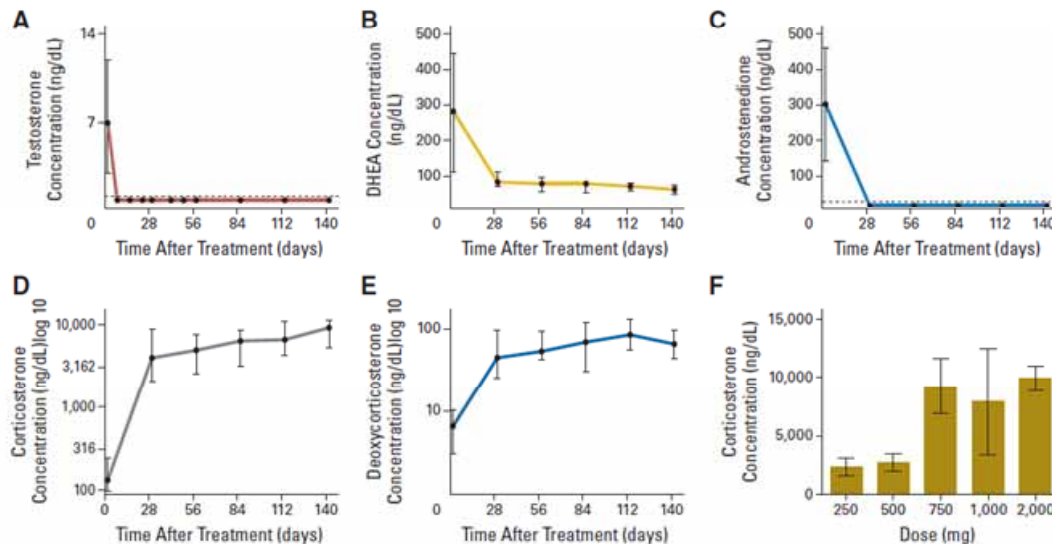
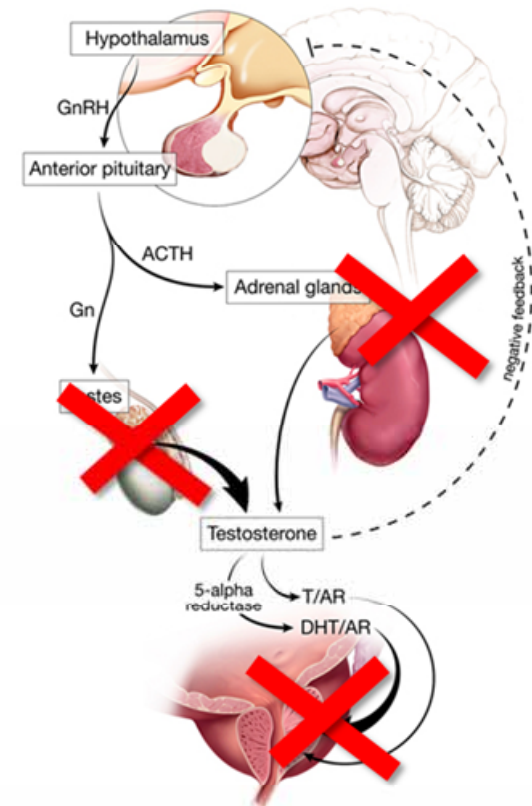
### ARI

- MDV3100
- ARN 509



# Acetato de Abiraterona

- Prodroga de abiraterona
- Inhibidor potente del citocromo P450 c17 [CYP17],
  - Enzima microsomal clave en dos etapas de la biosíntesis de andrógenos y estrógenos en el organismo.
    - Testículo
    - Suprarenales
    - Tejido tumoral
  - Fase I: 1000 mg/día en una sola toma
    - ↓ Eficaz de la síntesis de andrógenos.
    - Mejor asociado a corticoides

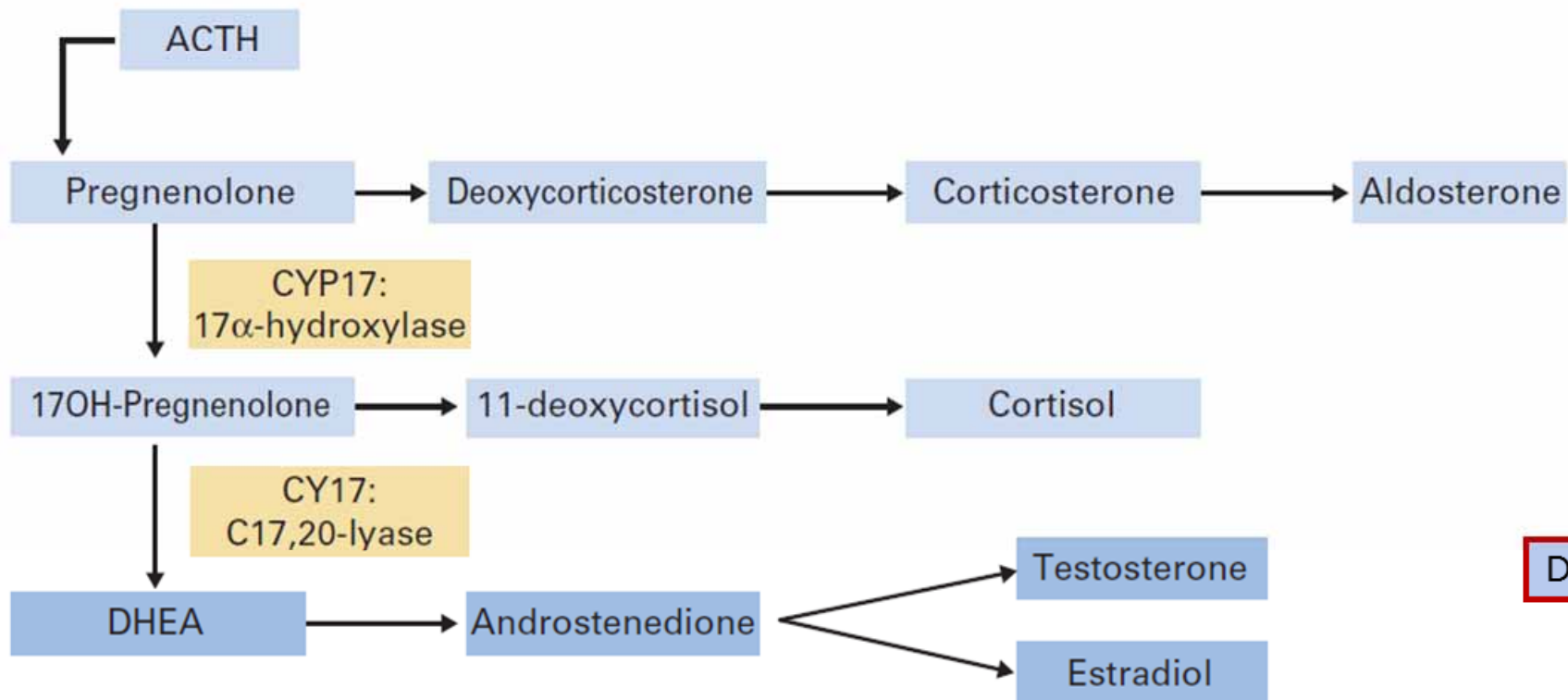


“Inhibición universal” de la biosíntesis de andrógenos



# Mecanismo de acción

- Síntesis suprarrenal de andrógenos

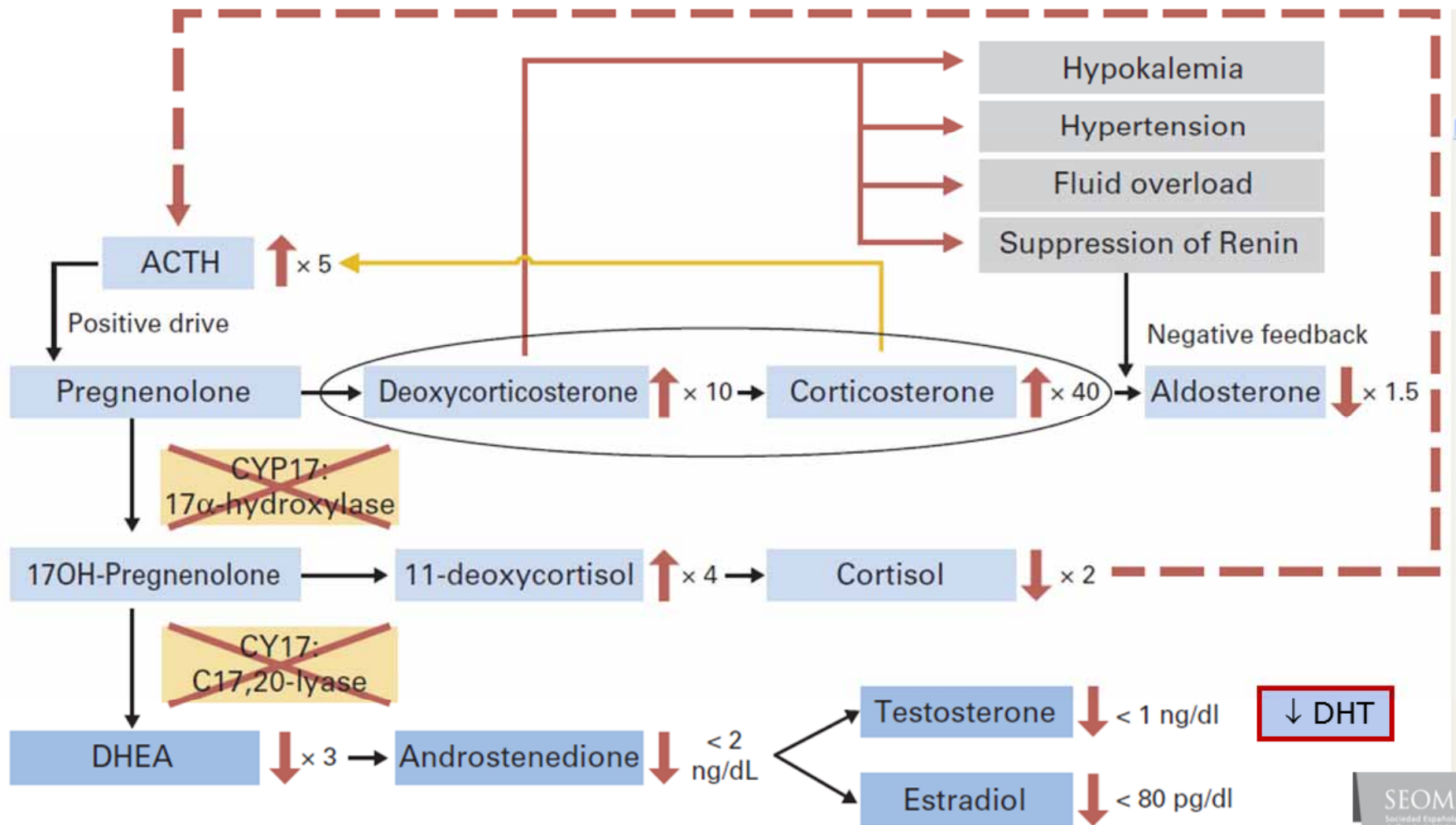




- Síntesis suprarrenal de andrógenos

- Abiraterona

- Reducción de la síntesis de andrógenos

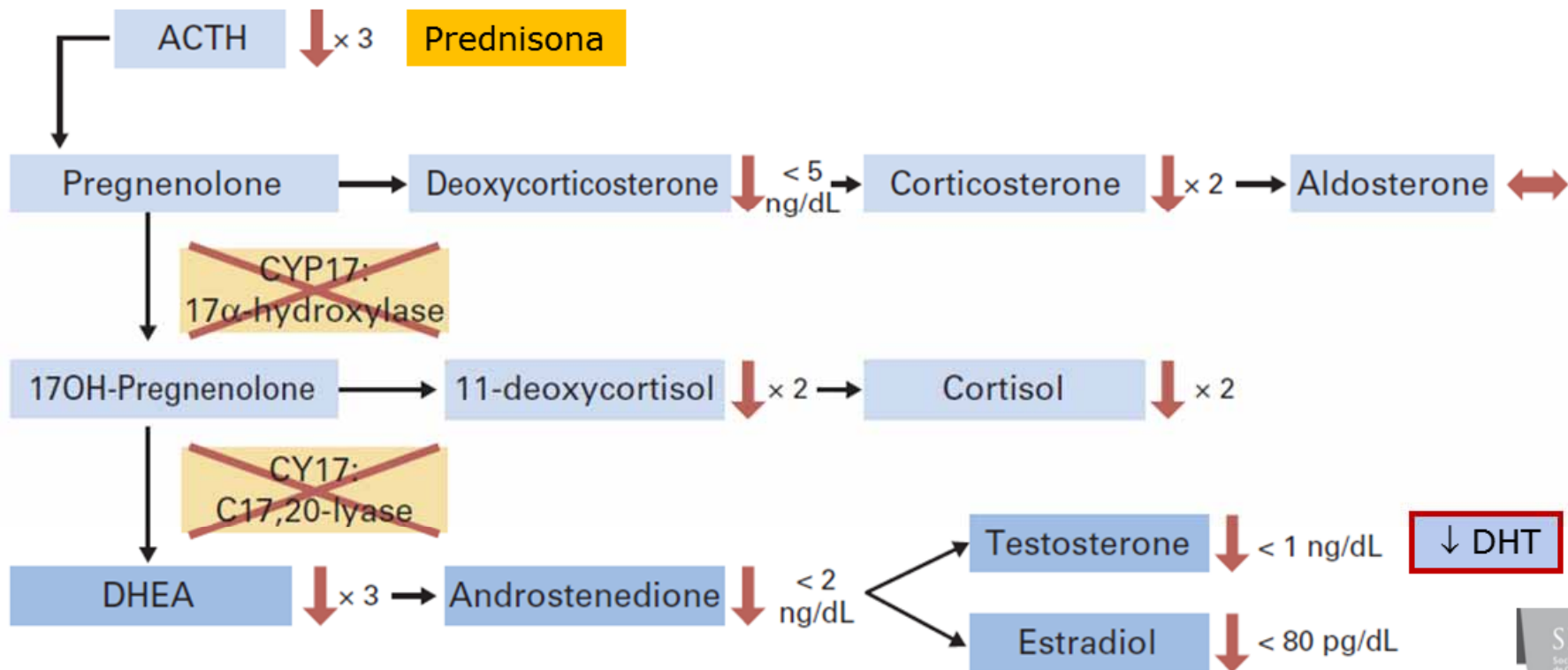




- Síntesis suprarrenal de andrógenos

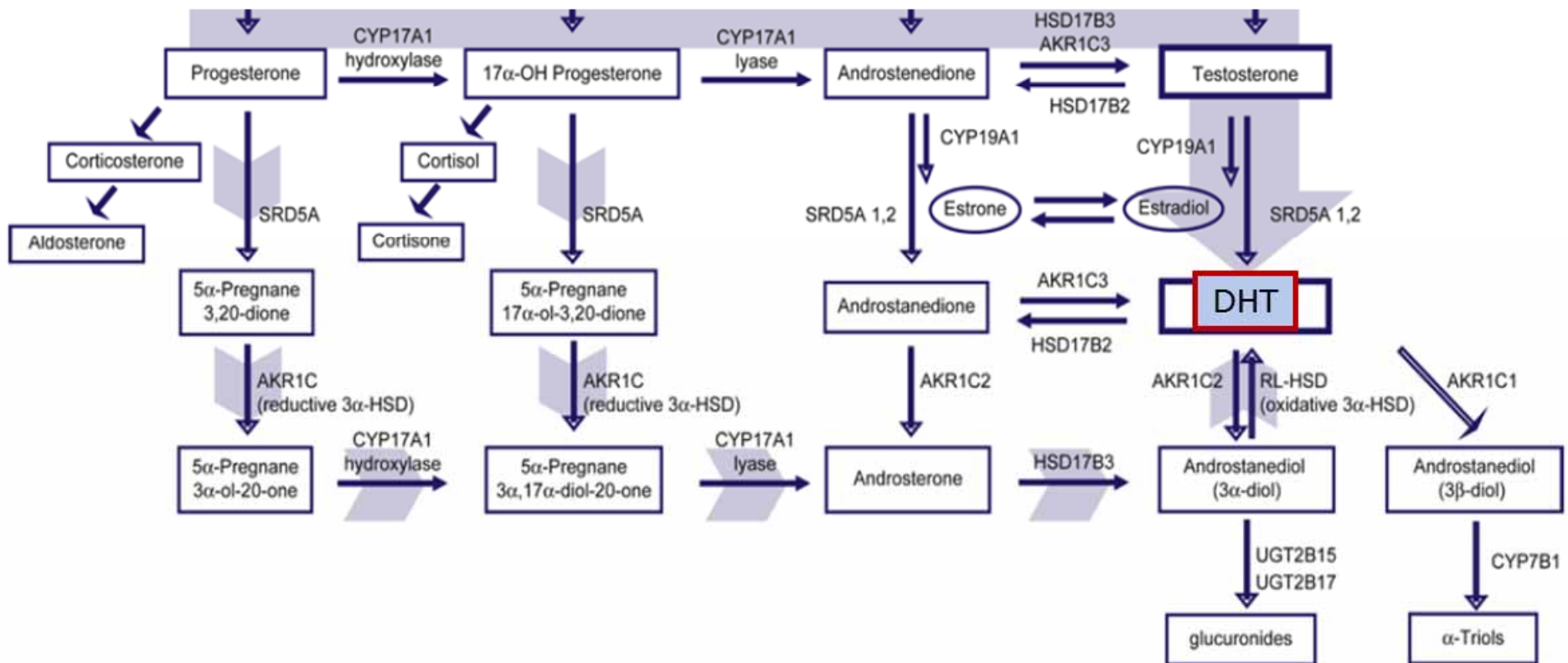
- Abiraterona + prednisona

- Normalización de los niveles de mineralcorticoides
- ↓ HTA, edemas e hipocaliemia





- Síntesis intratistular de andrógenos [“backdoor pathway”]
  - Abiraterona





- Abiraterona en CPRC tras progresión a 1 - 2 esquemas previos de QT (al menos uno docetaxel).

- **Stratification by:**
  - ECOG performance status (0-1 vs. 2)
  - Worst pain over previous 24 hours
  - Prior chemotherapy (1 vs. 2)
  - PSA progression vs. Rx progression
- **Excluded if**
  - GOT, GPT  $\geq 2.5$  times UNR
  - GOT, GPT  $\geq 5$  UNR if liver mets
  - Uncontrolled hypertension
  - Pituitary or adrenal dysfunction,
  - Significant heart disease,
  - Previous therapy with ketoconazole.
- **Until progression (PSA or Rx)**
- **Primary endpoint:  $\uparrow 25\%$  OS:**
  - Median 12 m  $\rightarrow$  15 m (HR 0.8)
  - N : 1158, 797 events
- **Secondary endpoints:**
  - PSA response
  - TTPSA progression
  - CTC
  - Pain (BPI)
  - Astenia (BFI)
  - Functional status FACT - Prostate

Randomised  
[2:1]

vs

Abiraterone acetate  
1000 mg daily

Prednisone 5mg /12 h

Placebo daily

Prednisone 5mg / 12 h

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

MAY 26, 2011

VOL. 364 NO. 21

## Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer

Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Scott North, M.D., Luis Chu, M.D., Kim N. Chi, M.D., Robert J. Jones, M.D., Oscar B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., John N. Staffurth, M.D., Paul Mainwaring, M.D., M.B., B.S., Stephen Harland, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Tina Cheng, M.D., Helen Patterson, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Charles J. Ryan, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Susan L. Ellard, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Mansoor Saleh, M.D., Mark Scholz, M.D., Eleni Efsthathiou, M.D., Ph.D., Andrea Zivi, M.D., Diletta Bianchini, M.D., Yohann Loriot, M.D., Nicole Chieffo, M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D., Christopher M. Haqq, M.D., Ph.D., and Howard I. Scher, M.D., for the COU-AA-301 Investigators\*



## ● Pacientes

	Abiraterone + Prednisone (n = 797)	Placebo + Prednisone (n = 398)		Abiraterone + Prednisone (n = 797)	Placebo + Prednisone (n = 398)
Median age, (range)	69 (42-95)	69 (39-90)	Gleason score at initial diagnosis		
≥75 years	28%	28%	≤7	48.9%	46.0%
Race			≥8	51.1%	54.0%
White	93.3%	92.7%	PSA at initial diagnosis (ng/mL)		
Black	3.5%	3.8%	Median (range)	27 (0.1-16065.9)	35.5 (1.1-7378.0)
Asian	1.4%	2.3%	Previous cancer therapy		
ECOG			Surgery	54%	49%
0-1	90%	89%	Radiotherapy	72%	72%
2	10%	11%	Hormonal	100%	100%
No. of prior chemotherapies			Other*	100%	100%
1	70%	69%			
2	30%	31%			
BPI-Score for Pain					
Median score (range)	3 (0-10)	3 (0-10)			
Extent of disease					
Bone	89%	90%			
Node	45%	41%			
Liver	11%	8%			
Visceral Metastasis					
Lung	13%	11%			
Other Visceral	6%	5%			
Prostate mass	8%	6%			
Other tissue	5%	5%			
Viscera, NOS	0.1%	0			
PSA (median, ng/mL)	128.8 (0.4-9253)	137.7 (0.6-10114)			
Hemoglobin (median, g/dL)	11.8	11.8			
LDH (median, IU/L)	223.0	237.5			

	AA+P (n=797)	Placebo+P (n=398)
Prior docetaxel use, (%)		
Received docetaxel before other chemotherapy	20	20
Received docetaxel after other chemotherapy	7	8
Received docetaxel and other chemotherapy on same date	6	6
Received docetaxel alone	66	67
Reasons for discontinuation, (%)		
Completed therapy	37	37
Toxicity	12	12
Progressive disease	45	46
Other	6	5
Duration from last dose of docetaxel to first dose of AA, n (%)	n=781	n=394
≤3 months	227 (29)	112 (28)
>3 months	554 (71)	282 (72)
Duration of docetaxel exposure, n (%)	n=793	n=397
≤3 months	140 (18)	69 (17)
>3 months	653 (82)	328 (83)



- Toxicidad
  - Escasa

- Discontinuación por AEs

	AA+P	P.
Total	9%	7%

- Efectos adversos con resultado de muerte

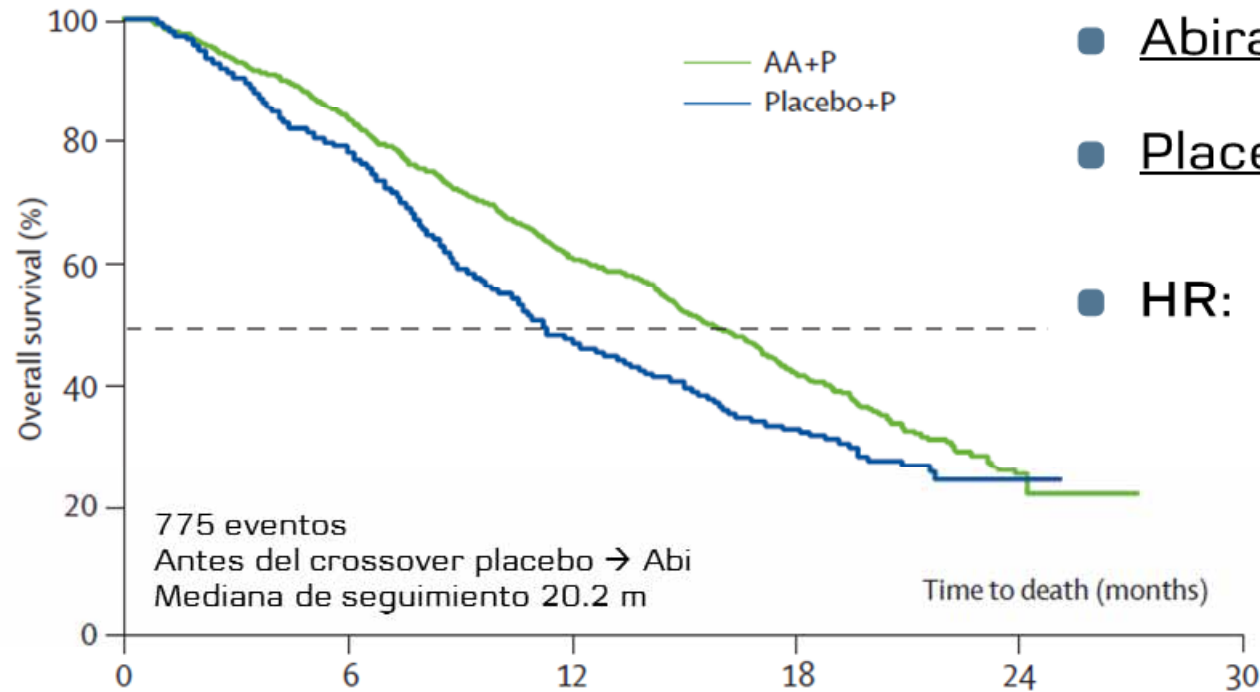
	AA+P	P.
Total	13%	16%

Tumor	10%	11%
Cardiaco	1%	1%
Respiratorio	1%	1%
Infecciones	1%	1%
Neurológico		1%
Otros		1%

	Abiraterone acetate plus prednisone (n=791)			Placebo plus prednisone (n=394)		
	All grades* N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)	All grades* N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)
<b>Haematological</b>						
Anaemia	198 (25%)	53 (7%)	9 (1%)	110 (28%)	26 (7%)	6 (2%)
Thrombocytopenia	30 (4%)	8 (1%)	3 (<1%)	15 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Neutropenia	8 (1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	3 (<1%)	0	3 (<1%)	0	0	0
<b>Non-haematological</b>						
Diarrhoea	156 (20%)	8 (1%)	1 (<1%)	58 (15%)	5 (1%)	0
Fatigue	372 (47%)	70 (9%)	2 (<1%)	174 (44%)	38 (10%)	3 (<1%)
Asthenia	122 (15%)	26 (3%)	0	54 (14%)	7 (2%)	1 (<1%)
Back pain	262 (33%)	53 (7%)	3 (<1%)	141 (36%)	39 (10%)	1 (<1%)
Nausea	258 (33%)	16 (2%)	1 (<1%)	130 (33%)	11 (3%)	0
Vomiting	191 (24%)	20 (3%)	1 (<1%)	101 (26%)	12 (3%)	0
Haematuria	73 (9%)	12 (2%)	0	34 (9%)	9 (2%)	0
Abdominal pain	102 (13%)	18 (2%)	0	47 (12%)	8 (2%)	0
Pain in extremity	156 (20%)	23 (3%)	1 (<1%)	82 (21%)	20 (5%)	0
Dyspnoea	116 (15%)	12 (2%)	2 (<1%)	49 (12%)	7 (2%)	2 (<1%)
Constipation	223 (28%)	10 (1%)	0	126 (32%)	4 (1%)	0
Pyrexia	80 (10%)	3 (<1%)	0	36 (9%)	5 (1%)	0
Arthralgia	239 (30%)	40 (5%)	0	95 (24%)	17 (4%)	0
Urinary tract infection	105 (13%)	12 (2%)	0	29 (7%)	3 (<1%)	0
Pain	38 (5%)	7 (<1%)	0	21 (5%)	7 (2%)	1 (<1%)
Bone pain	216 (27%)	49 (6%)	2 (<1%)	117 (30%)	27 (7%)	4 (1%)
<b>Adverse events of special interest</b>						
Fluid retention or oedema	261 (33%)	18 (2%)	2 (<1%)	94 (24%)	4 (1%)	0
Hypokalaemia	143 (18%)	31 (4%)	4 (<1%)	36 (9%)	3 (<1%)	0
Cardiac disorder†	126 (16%)	32 (4%)	9 (1%)	46 (12%)	7 (2%)	2 (<1%)
Abnormalities in liver function tests	89 (11%)	28 (4%)	2 (<1%)	35 (9%)	11 (3%)	3 (<1%)
Hypertension	88 (11%)	10 (1%)	0	32 (8%)	1 (<1%)	0



## ● Supervivencia global (análisis final)



- Abiraterona:  
15.8 m [14.8 - 17.0]
- Placebo:  
11.2 m [10.4 - 13.1]
- **HR: 0.74** [0.64 - 0.86]

### ● Multivariante (variables de estratificación)

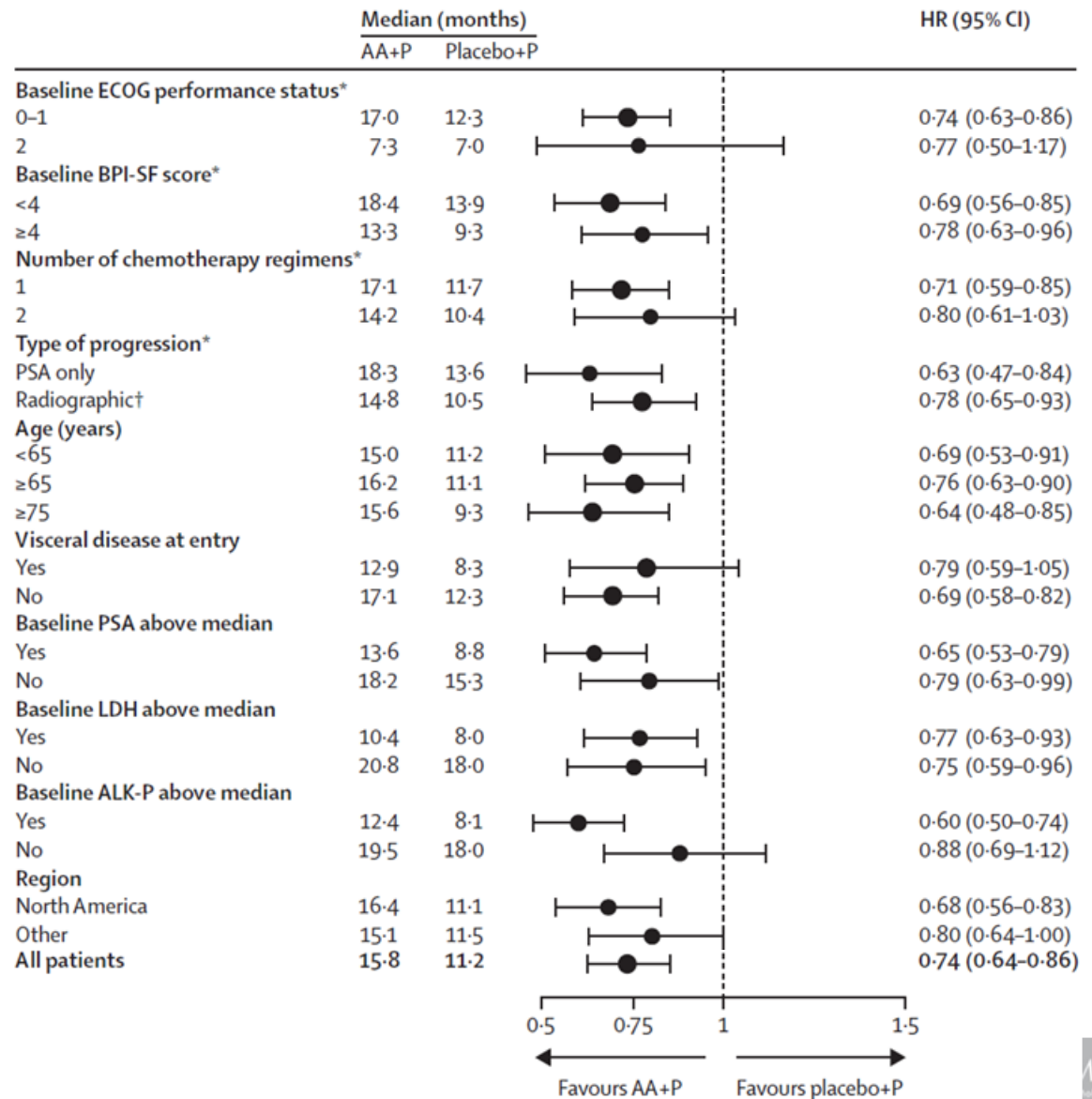
- **HR: 0.74**  
[0.66 - 0.88]
- No riesgos  
proporcionales

multivariate analysis	Hazard ratio (95% CI)	p value
Treatment (abiraterone acetate+prednisone vs placebo+prednisone)	0.76 (0.66-0.88)	0.0003
ECOG score (0-1 vs 2)	0.46 (0.37-0.57)	<0.0001
Pain (absent vs present)	0.68 (0.59-0.78)	<0.0001
Previous chemotherapy regimens (1 vs 2)	0.75 (0.64-0.87)	0.0002
Progression category (PSA only vs radiographic)*	0.75 (0.64-0.88)	0.0005



## ● Supervivencia global (análisis final)

- Beneficio en todos los subgrupos de forma consistente.





- Supervivencia global (análisis final)
- Factores relacionados con el paciente

	Abiraterone acetate	Placebo plus prednisone	
	Median overall survival (months; 95% CI)	Median overall survival (months; 95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
<b>Baseline ECOG status*</b>			
0-1	17.0 (15.6-17.7)	12.3 (10.8-14.5)	0.74 (0.63-0.87)
2	7.3 (6.4-8.6)	7.0 (4.0-8.1)	0.77 (0.50-1.17)
<b>Pain at study entry*</b>			
Pain absent (0-3)	18.4 (17.2-19.9)	13.9 (11.7-15.9)	0.69 (0.56-0.85)
Pain present (4-10)	13.3 (11.1-14.7)	9.3 (7.9-10.7)	0.78 (0.63-0.96)
<b>Previous lines of chemotherapy*</b>			
1	17.1 (15.6-18.2)	11.7 (10.4-13.9)	0.71 (0.59-0.85)
2	14.2 (11.8-15.3)	10.4 (8.8-13.5)	0.80 (0.61-1.02)
<b>Type of progression*†</b>			
PSA progression	18.3 (16.7-20.8)	13.6 (10.8-16.8)	0.63 (0.47-0.84)
Radiographic progression with or without PS progression	14.8 (14.0-16.1)	10.5 (8.9-12.5)	0.78 (0.65-0.93)



- Supervivencia global (análisis final)
- Factores relacionados con el tratamiento previo de docetaxel

	Abiraterone acetate	Placebo plus prednisone	
	Median overall survival (months; 95% CI)	Median overall survival (months; 95% CI)	Hazard ratio (95% CI)
<b>Previous docetaxel usage</b>			
From first dose of docetaxel	32.6 (30.7-35.0)	27.6 (25.9-30.3)	0.75 (0.65-0.88)
From last dose of docetaxel	23.2 (22.4-24.5)	19.4 (17.5-20.8)	0.74 (0.64-0.86)
<b>Reason for discontinuation of docetaxel</b>			
Progressive disease	14.2 (12.0-15.8)	10.5 (9.3-11.8)	0.77 (0.62-0.97)
All other reasons	17.0 (15.6-18.2)	12.6 (10.4-14.9)	0.73 (0.59-0.89)
<b>Treatment of abiraterone started</b>			
≤3 months after last dose of docetaxel	15.0 (13.7-17.4)	10.7 (8.9-13.0)	0.62 (0.47-0.83)
>3 months after last dose of docetaxel	16.1 (14.9-17.3)	11.8 (10.3-14.6)	0.77 (0.64-0.92)
<b>Docetaxel exposure time</b>			
≤3 months	14.6 (11.9-16.7)	10.8 (8.4-14.9)	0.76 (0.53-1.08)
>3 months	16.2 (14.9-17.3)	11.2 (10.3-13.6)	0.74 (0.63-0.87)



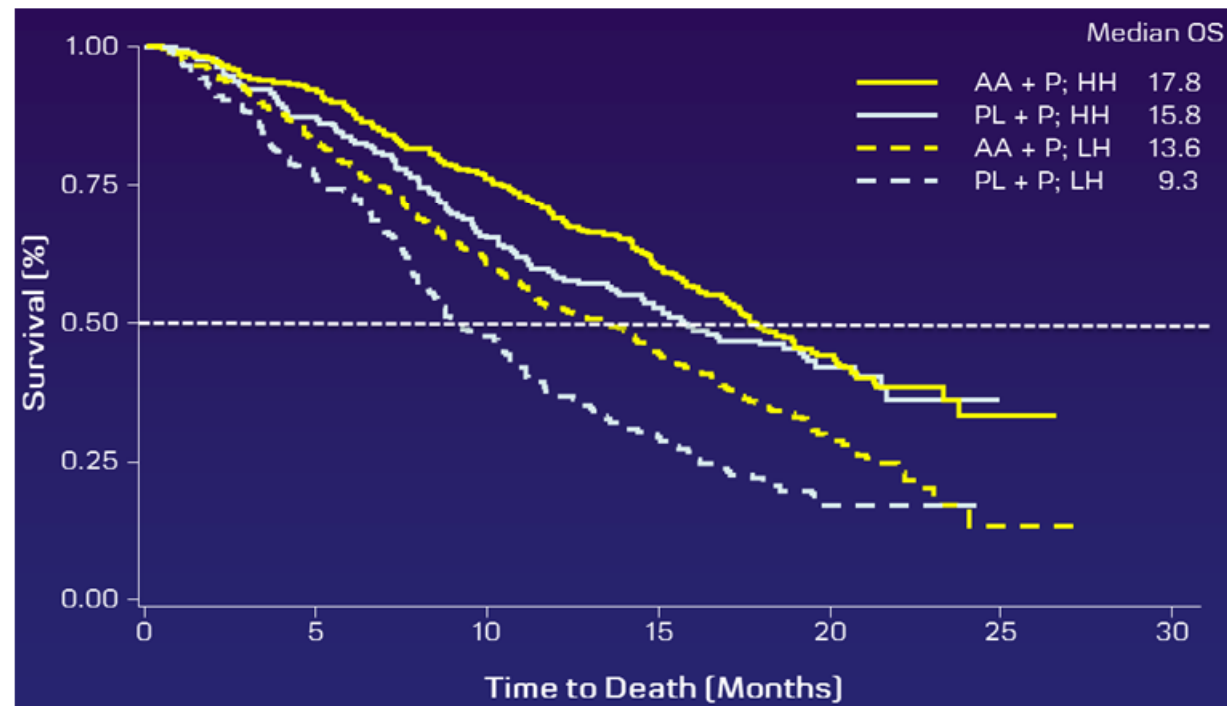
- Otros análisis del COU - AA- 301

- Valores de laboratorio (análisis multivariante)

- Niveles HH basales altos según la mediana (T, DHEA, A)

- Se asocian con mayor SG y probabilidad de ↓ PSA
- Se benefician con AA+ P y también con P
- Se benefician más de AA+ P que de P

- Ej.: testosterona:



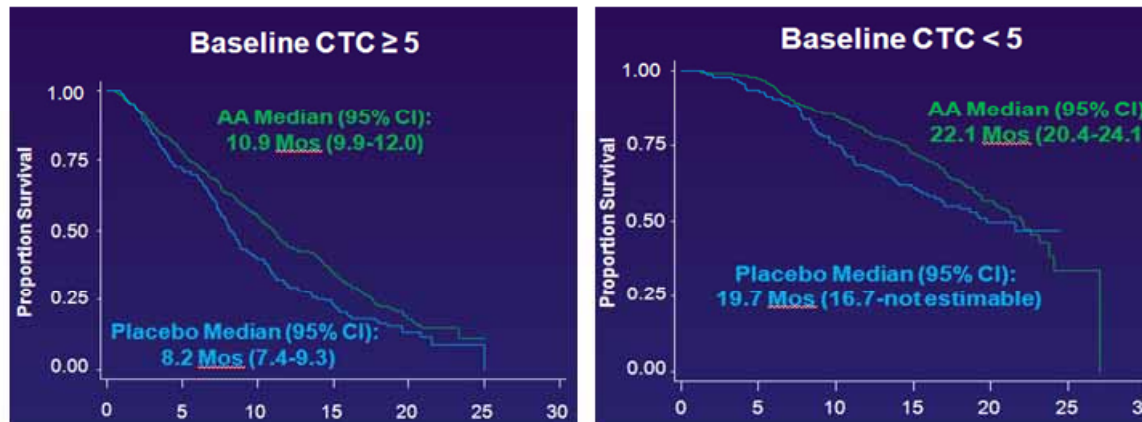




## ● Otros análisis del COU - AA- 301

### ● Células tumorales circulantes como BMK de respuesta

- Niveles CTC basales bajos (< 5 CTC /7.5 mL): ↑ SG
- AA beneficia a pacientes con niveles altos y bajos de CTC
- Mayor % de conversión a low CTC con AA+P
- El efecto de AA se mantiene tras ajustar por CTC



	Baseline [n = 949, CPE = 0.70 [SE = 0.008]]	
Biomarker	HR [95% CI]	p
Treatment	0.70 [0.59, 0.828]	< 0.0001
LDH	2.98 [2.496, 3.565]	< 0.0001
CTC count	1.19 [1.137, 1.245]	< 0.0001
Hb	0.95 [0.891, 1.001]	0.0574
ALP	0.98 [0.874, 1.097]	0.7218
PSA	1.04 [0.983, 1.093]	0.1797



- Otros resultados de eficacia [análisis final]

	Abiraterone acetate plus prednisone (95% CI; n=797)	Placebo plus prednisone (95% CI; n=398)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Time to PSA progression (months)*	8.5 (8.3-11.1)	6.6 (5.6-8.3)	0.63 (0.52-0.78)	<0.0001
Radiographic progression-free survival (months)*	5.6 (5.6-6.5)	3.6 (2.9-5.5)	0.66 (0.58-0.76)	<0.0001
PSA response (%)†	235 (29.5%)	22 (5.5%)	..	<0.0001
Objective response by RECIST (%)‡	118 (14.8%)	13 (3.3%)	..	<0.0001

- Harland [ECCO 2011, Abst 7001]
  - AA mejora el **estado funcional** de los pacientes
- Sternberg [ECCO 2011, Abst 7015]
  - AA mejora y retrasa la aparición de **astenia**
- Logothetis [ASCO 2011, Abst 4520]
  - AA mejora el **dolor** de los pacientes
  - AA reduce los **eventos relacionados con el esqueleto**

## ● Abiraterona en CPRC asintomáticos u oligosintomáticos (BPI-SF), no tratados con QT .

- **Stratification by:**
  - ECOG performance status (0-1 vs. 2)
- **Excluded if**
  - ECOG 2
  - Very symptomatic (opiate analgesics)
  - Visceral metastases
  - GOT, GPT  $\geq 5$  UNR if liver mets
  - Uncontrolled hypertension
  - Significant heart disease,
- **Until progression (Rx)**
  - Do not discontinue for PSA
- **Primary endpoint:**
  - rPFS (PCWG2 and modified RECIST)
  - OS
  - N : 1088; 3 Interim analysis planned
- **Secondary endpoints:**
  - Time to PSA progression
  - Time to ECOG-PS deterioration
  - Time to initiation of chemotherapy
  - Time to opiate use for cancer pain
  - Patient-reported outcomes (PROs):
    - Functional status
    - Pain

Randomised  
(1:1)

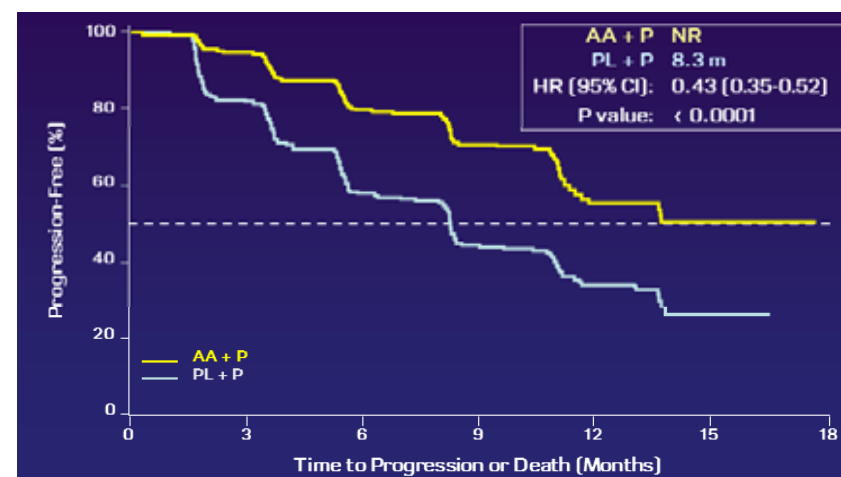
Abiraterone acetate  
1000 mg daily

Prednisone 5mg /12 h

vs

Placebo daily

Prednisone 5mg / 12 h





- **Prueba de concepto** de la dependencia hormonal de algunos tumores hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad.
- **En pacientes con CPRC tratados con docetaxel, la inhibición de la biosíntesis de andrógenos con AA+ P vs P**
  - ↑ en **4.6 meses la SG** (IC 95%: 2.7 - 5.8 m)
  - ↓ un **26%** el riesgo de muerte (IC 95%: 0.64 - 0.86%)
  - El beneficio se observa en **todos los subgrupos** estudiados
- **Otros datos de eficacia:**
  - 15 - 30% de mejoría en los parámetros de respuesta
  - ↓ 33% en el riesgo de progresión
  - Retraso de 3 - 11 m en la progresión de la enfermedad
  - Beneficio en dolor, astenia, eventos óseos y estado funcional.



- **COU - AA - 301 aporta datos sobre posibles factores pronósticos, predictivos e indicadores de la magnitud del beneficio**
  - ECOG, dolor.
  - N° de líneas y duración de tratamiento previo
  - CTC basal
  - Niveles de hormonas basales
  - CTC tras tratamiento
  - Hb, LDH
- **¿Cuándo prescribir Abiraterona a un paciente concreto?**
  - Cuando se tenga constancia o alta sospecha de que la causa de progresión tumoral en ese paciente pueda ser contrarrestada de una manera eficaz y suficientemente rápida mediante una castración junto con una inhibición de la biosíntesis de andrógenos en el organismo (**CPRC dependiente de ligando y receptor androgénico**)
  - El problema es identificar a estos pacientes.

# Abiraterona en CPRC