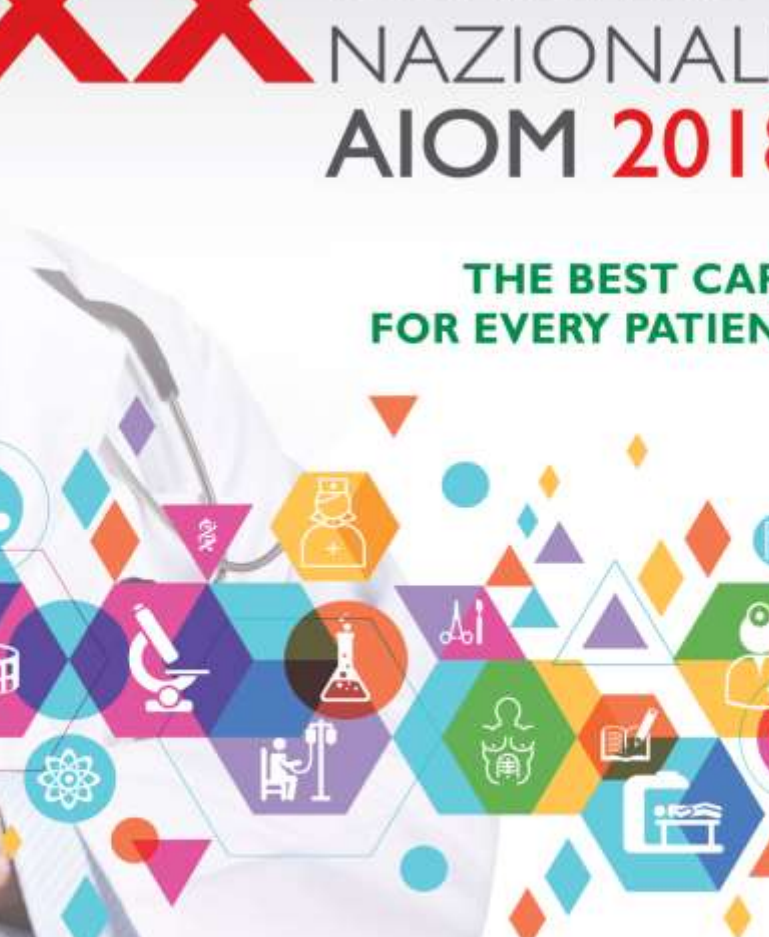




XX CONGRESSO NAZIONALE AIOM 2018

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT

Roma, 16-17-18 novembre 2018
Marriott Park Hotel

Aiom
Associazione Italiana di Oncologia Medica
45 years

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT
XX Congresso Nazionale AIO

XX CONGRESSO NAZIONALE AIOM 2018

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT

Roma, 16-17-18 novembre 2018
Marriott Park Hotel

AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica
45 years

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT
XX Congresso Nazionale AIOM

XX CONGRESSO NAZIONALE AIOM 2018

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT

Roma, 16-17-18 novembre 2018
Marriott Park Hotel

AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica
45 years

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT
XX Congresso Nazionale AIOM



XX CONGRESSO NAZIONALE AIOM 2018

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT

Roma, 16-17-18 novembre 2018
Marriott Park Hotel

AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica
45 years

THE BEST CARE FOR EVERY PATIENT
XX Congresso Nazionale AIOM

AGGIORNAMENTI
LINEE GUIDA AIOM

Giuseppe Procopio
Istituto Nazionale
Tumori
Milano

Giuseppe Procopio
Istituto Nazionale
Tumori
Milano



Modulo dichiarazione conflitto di interessi

Tutti i rapporti finanziari intercorsi negli ultimi due anni devono essere dichiarati.

- ☐
Non ho rapporti (finanziari o di altro tipo) con le Aziende del farmaco
- ☒
Ho / ho avuto rapporti (finanziari o di altro tipo) con le Aziende del farmaco

Relationship	Company/Organization
Advisory board/consultant	Bayer,bms,ipsen,janssen,merck ,novartis,pfizer,

Gruppo di Lavoro

Coordinatore

Francesco Boccardo

Segretario

Elisa Zanardi

Estensori

Salvina Barra

Sergio Bracarda

Massimo Gion

Massimo Maffezzini

Carlo Neumaier

Gianmario Sambuceti

Carlo Terrone

Bruno Spina

Laura Tomasello

Gruppo Metodologico

Giovanni Pappagallo

Revisori

Emilio Bombardieri

Orazio Caffo

Giuseppe Procopio

Barbara Alicja Jereczek Fossa

Maurizio Buscarini

Maurizio Colecchia

Giario Conti

Ilario Menchi

Riccardo Valdagni

AIOM

AIOM

AIOM

AIRO

SIU

GIUP

AURO

SIRM

SIURO

Con la collaborazione di

Luca Basso, Matteo Bauckneht,

Carlo Cattrini e Luigi Cerbone



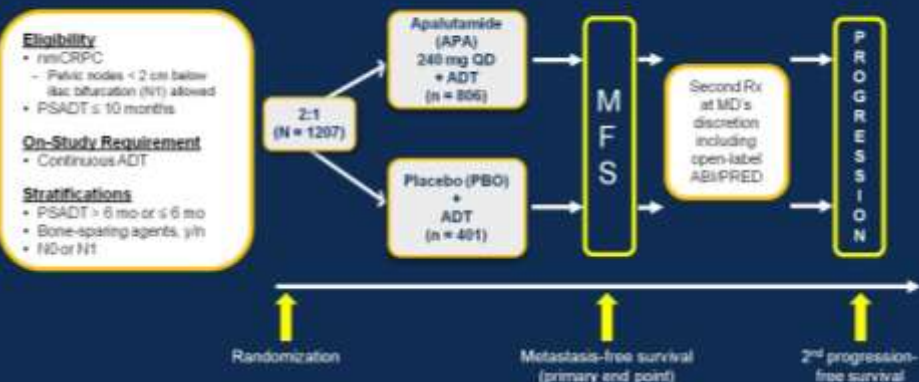
CRPC: malattia biochimica (MO)

ASCO GU 2018

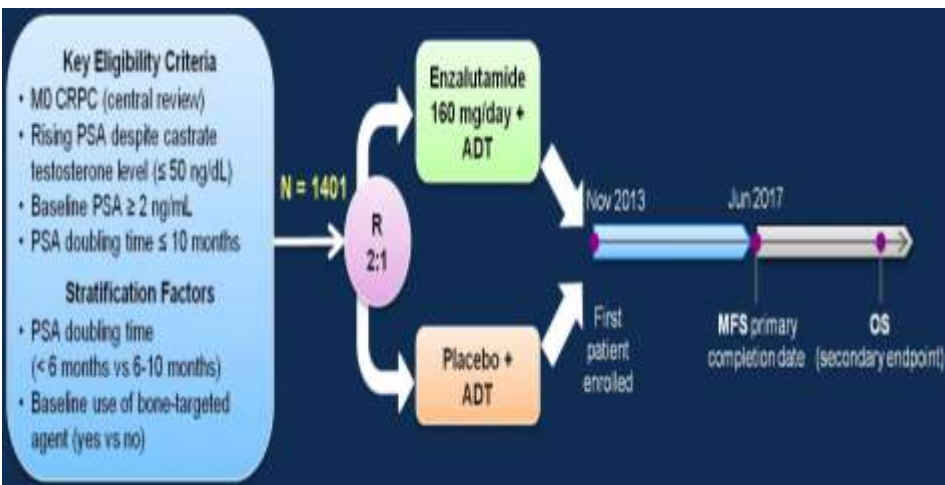
SPARTAN, a Phase 3 Double-Blind, Randomized Study of Apalutamide vs Placebo in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

PROSPER: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Enzalutamide in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

SPARTAN — Overall Study Design Phase 3 Placebo-Controlled, Randomized International Study



Small EJ, ASCO GU 2018



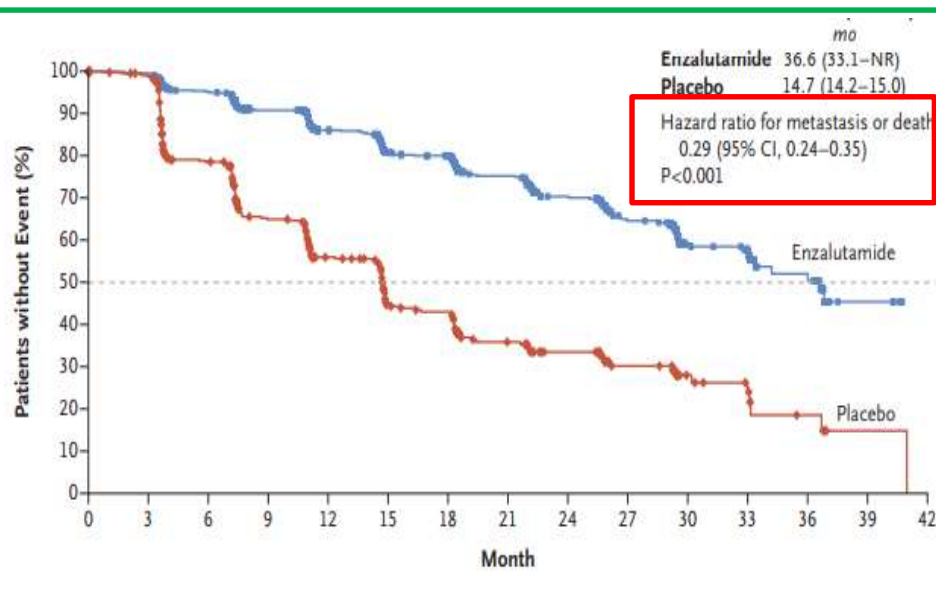
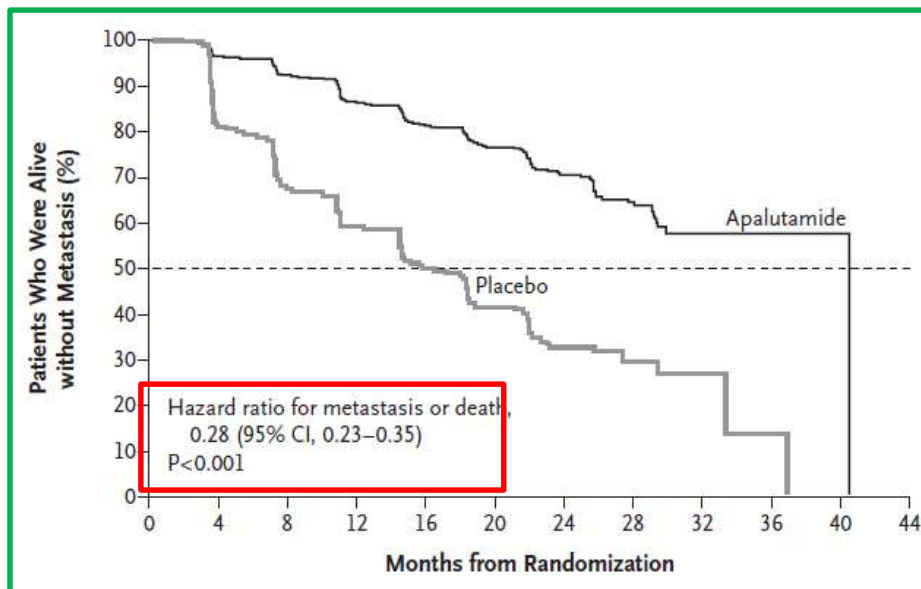
Hussain M, ASCO GU 2018



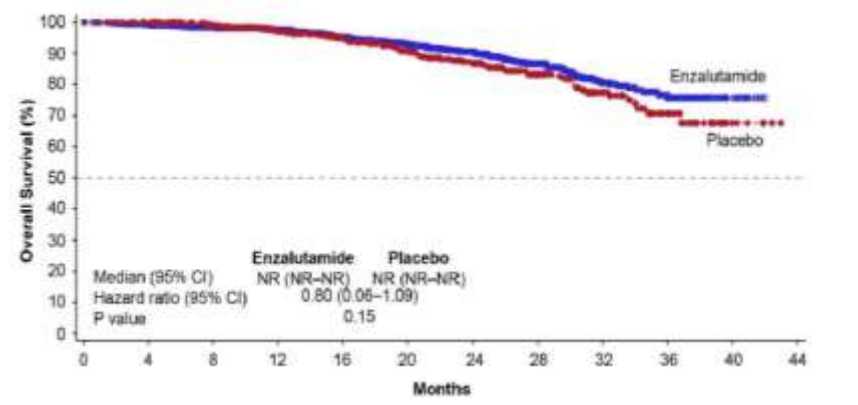
APALUTAMIDE

ENZALUTAMIDE

Metastasis-free Survival



Overall Survival



CRPC: malattia biochimica (M0)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer

Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D.,
Simon Chowdhury, M.B., B.S., Ph.D., Stéphane Oudard, M.D., Ph.D.,
Boris A. Hadaschik, M.D., Julie N. Graff, M.D., David Olmos, M.D., Ph.D.,
Paul N. Mainwaring, M.B., B.S., M.D., Ji Youl Lee, M.D.,
Hiroji Uemura, M.D., Ph.D., Angela Lopez-Gitlitz, M.D., G  ralyn C. Trudel, Ph.D.,
Byron M. Espina, B.S., Youyi Shu, Ph.D., Youn C. Park, Ph.D.,
Wayne R. Rackoff, M.D., Margaret K. Yu, M.D., and Eric J. Small, M.D.,
for the SPARTAN Investigators*

Smith MR, NEJM 2018

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 28, 2018

VOL. 378 NO. 26

Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

Maha Hussain, M.D., Farim Fiazzi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Per R  nnerborg, M.D., Nival Shore, M.D.,
Ubirajara Ferreira, M.D., Ph.D., Petro Ivashchenko, M.D., Eren Demirhan, Ph.D., Katharina Modelski, M.D., Ph.D.,
De Phung, B.S., Andrew Krivosikh, M.D., Ph.D., and Cora N. Sternberg, M.D.

Hussain M, NEJM 2018

CARCINOMA DELLA PROSTATA

LINEE GUIDA
2018

AIOM

5.3.1.4. Progressione biochimica dopo trattamento ormonale

In considerazione del diffuso utilizzo di terapie androgeno-soppressive a scopo adiuvante, dopo prostatectomia, o in combinazione con la radioterapia nelle forme pi  avanzate ovvero, come si   visto nei precedenti paragrafi, nel caso di sola progressione biochimica dopo trattamento radicale,   possibile che la condizione di malattia resistente alla castrazione (CRPC) si determini in assenza di evidenza radiologica di malattia (M0) [per le definizioni di CRPC vedere anche il successivo paragrafo 5.5.2]. Per questa particolare condizione   da considerare l'astensione terapeutica, se non altro mantenendo la soppressione gonadica, fino alla comparsa di metastasi. In alternativa, ancorch  in assenza di una consolidata evidenza scientifica,   pratica corrente trattare i pazienti con fattori prognostici sfavorevoli con antiandrogeni di 1  generazione. Sono stati tuttavia appena completati due importanti studi clinici in questo setting (SPARTAN, PROSPER) che hanno valutato la capacit  di alcuni antiandrogeni di nuova generazione (apalutamide, enzalutamide) di posticipare la comparsa di metastasi. Lo studio randomizzato SPARTAN ha preso in esame oltre 1200 pazienti CRPC senza evidenza radiologica di malattia metastatica ad alto rischio di progressione sistemica di malattia poich  in progressione biochimica di PSA, con un tempo di raddoppiamento inferiore ai 10 mesi³⁹². I pazienti arruolati venivano randomizzati 2:1 a trattamento con apalutamide o placebo. Apalutamide, 240 mg al giorno per os,   un nuovo antiandrogeno non steroideo che si lega direttamente al recettore degli androgeni con specificit  verso il dominio preposto al legame con il ligando. Una volta instaurato questo legame viene inibita la traslocazione del recettore e il successivo legame al DNA necessario per la trascrizione.

Con la recente pubblicazione del trial   stato possibile verificare che l'obiettivo principale del disegno del trial, la median metastasis-free survival (MFS), di Apalutamide   risultata significativamente migliore rispetto al placebo: 40.5 mesi Apalutamide gruppo versus 16.2 mesi placebo (HR 0.28; 95% CI: 0.23-0.35; P<0.001)³⁹². Il nuovo antiandrogeno ha inoltre raggiunto in maniera statisticamente significativa i seguenti obiettivi secondari del trial: tempo alla comparsa delle metastasi, progression-free survival e tempo alla progressione sintomatica (P<0.001). Non   stata invece dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa della sopravvivenza globale tra i due bracci di confronto. Questo dato potrebbe essere dovuto anche alla raccomandazione del luglio 2017 dei coordinatori dello Studio, consapevoli del beneficio clinico emerso dalla interim analisi, di procedere con l'apertura del cieco e consentire ai pazienti arruolati nel gruppo placebo di passare al trattamento con Apalutamide; inoltre i dati presentati sono ancora piuttosto precoci, con un numero di eventi morte non ancora significativo per poter osservare un'eventuale beneficio in termini di sopravvivenza globale. Recentemente   stato pubblicato in esteso anche lo studio PROSPER, che ha valutato l'efficacia di enzalutamide nello stesso setting di pazienti³⁹³. Si tratta di uno studio in fase 3 in doppio cieco, in cui i pazienti con malattia resistente alla castrazione, non metastatica, e con un tempo di raddoppiamento del PSA inferiore o uguale a 10 mesi, venivano randomizzati secondo un rapporto 2:1 a proseguire la terapia androgeno deprivativa in associazione ad enzalutamide (alla dose di 160 mg/die) o a placebo. Endpoint primario dello studio, anche in questo caso, era la MFS. Sono stati randomizzati un totale di 1401 pazienti, la MFS mediana   stata 36.6 mesi nel gruppo enzalutamide, rispetto a 14.7 mesi nel gruppo placebo (HR, 0.29; [95%CI, 0.24-0.35], P<0.001). Enzalutamide ha inoltre raggiunto in maniera statisticamente significativa gli obiettivi secondari del trial rappresentati dal tempo alla progressione biochimica e tempo all'utilizzo di una nuova linea di terapia antineoplastica (P<0.001). Nessuna differenza statisticamente significativa   stata invece osservata in termini di OS³⁹³.

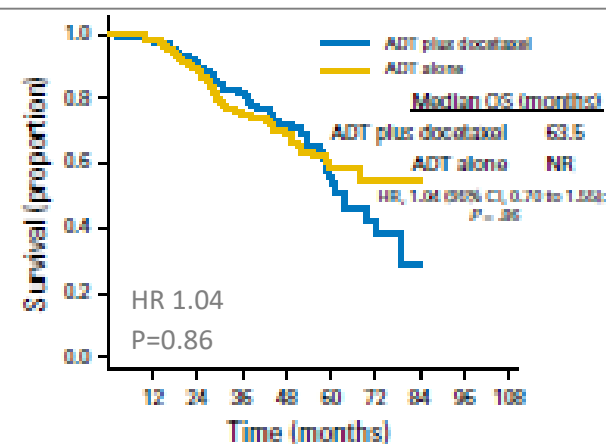
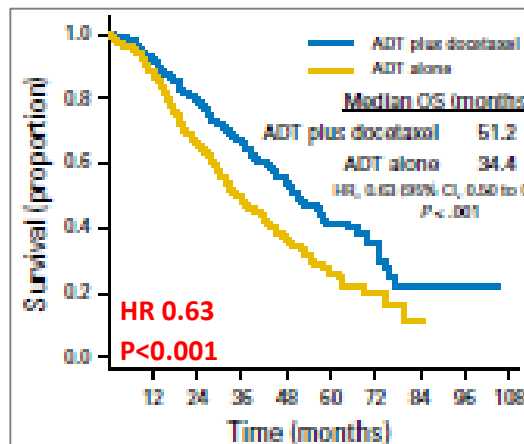
Alla luce dei risultati di questi due studi, alcune Linee Guida (ad esempio NCCN-USA) raccomandano l'utilizzo di Apalutamide o Enzalutamide nei pazienti M0 "castration resistant", nonostante la mancanza di beneficio in termini di sopravvivenza e i possibili effetti collaterali del trattamento. Nessuno dei due farmaci   al momento registrato in Italia in questa indicazione.



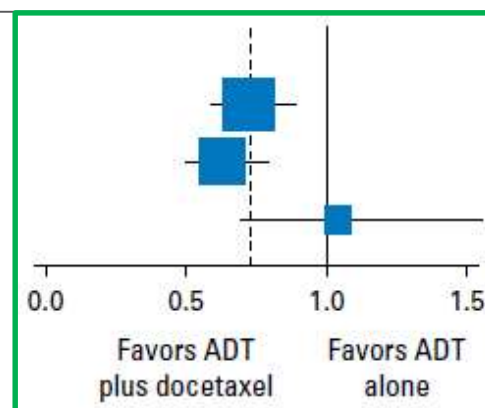
M1 ormono-sensibile Docetaxel



Kyriakopoulos C, J Clin Oncol 2018



Group	No.	HR	95% CI
Overall	790	0.72	0.59 to 0.89
High-volume disease	513	0.63	0.50 to 0.79
Low-volume disease	277	1.04	0.70 to 1.55



M1 ormono-sensibile Docetaxel



Gravis G, Eur Urol. 2018.

Study	Low volume	High volume
CHAARTED	100 / 277	299 / 513
GETUG-AFU15	95 / 202	147 / 183
Total	195 / 479	446 / 696
HR (homog between trials)	1.03 (0.77 – 1.38) P=0.80	0.68 (0.56 – 0.82) P<0.0001
		Interaction HR (volume x D) = 0.66 Interaction P=0.017 (high power)



M1 ormono-sensibile Docetaxel

LINEE GUIDA
2017



LINEE GUIDA
2018



QUESITO GRADE:

Nei pazienti con malattia metastatica (M1) ormono-sensibile, “high volume” alla diagnosi secondo i criteri CHAARTED, che non abbiano controindicazioni alla chemioterapia, è raccomandabile l’associazione del Docetaxel up-front alla terapia androgeno-soppressiva?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con malattia metastatica (M1) ormono-sensibile, “high volume” alla diagnosi secondo i criteri CHAARTED, l’associazione up-front di Docetaxel (6 cicli) alla terapia androgeno-soppressiva dovrebbe essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Qualità delle evidenze: **MODERATA**



M1 ormono-sensibile: Abiraterone



Role of Abiraterone Acetate + Prednisolone + ADT in High and Low Risk Metastatic Hormone Naïve Prostate Cancer

Mr Alex Hoyle MBChB MRCS

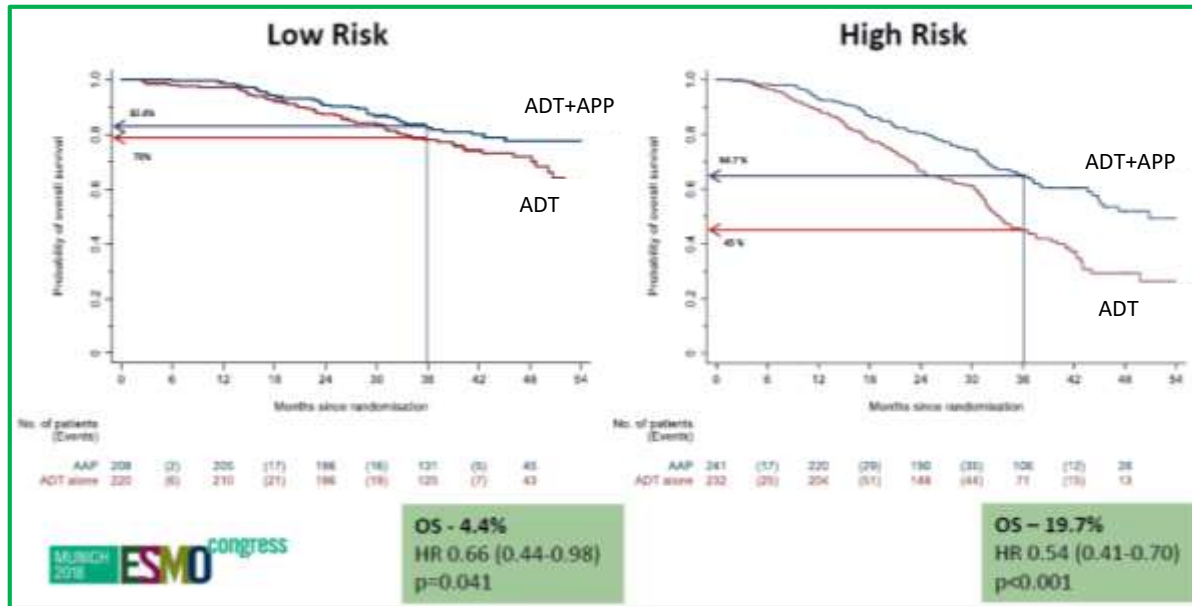
(Christie GenitoUrinary Research Group Fellow, UK)

Adnan Ali, Nick James, Chris Parker, Adrian Cook, Gert Attard, Simon Chowdhury, Bill Cross, David Dearnaley, Johann de Bono, Clare Gilson, Silke Gillissen, Rob Jones, David Matheson, Malcolm Mason, Alastair Ritchie, Martin Russell, Max Parmar, Matt Sydes, Noel Clarke;
for the STAMPEDE trial



Definition		
CHAARTED (volume)	High	Visceral metastases AND/OR ≥4 Bone metastases (≥1 outside vertebral column or pelvis)
LATITUDE (risk)	High	≥2 high risk features • ≥3 Bone metastases • Visceral metastases • ≥Gleason 8

Population	Number	%	Individual	CHAARTED Low	CHAARTED High
LATITUDE Low	428	47.5	LATITUDE Low	333 (37%)	95 (10.5%)
LATITUDE High	473	52.5	LATITUDE High	69 (7.7)	404 (44.8)
CHAARTED Low	402	44.6	18.2%		
CHAARTED High	499	55.4			



- Abiraterone + Prednisolone + ADT improves all survival endpoints in mHNPc
- No evidence of subgroup interaction
 - All endpoints
 - Stratification independent
- Individual risk/volume variation
 - 18.2%

Overall	Overall Survival (HR)	p value
STAMPEDE M1 Cohort	0.61 (0.49-0.79)	p<0.001

Low	Overall Survival (HR)	p value
STAMPEDE Low Risk	0.66 (0.44-0.98)	p=0.041
STAMPEDE Low Volume	0.64 (0.42-0.97)	p=0.034

High	Overall Survival (HR)	p value
LATITUDE High Risk	0.62 (0.51-0.76)	<0.001
STAMPEDE High Risk	0.54 (0.41-0.74)	<0.001
STAMPEDE High Volume	0.60 (0.46-0.78)	<0.001

VOLUME (CHAARTED)

All patients
Low Volume
High Volume

OS

0.609 (0.488-0.785)
0.637 (0.420-0.966)
0.601 (0.463-0.775)

All patients
Low Volume
High Volume

FFS

0.316 (0.264-0.378)
0.259 (0.189-0.356)
0.327 (0.263-0.406)

All patients
Low Volume
High Volume

SRE

0.467 (0.362-0.601)
0.459 (0.282-0.745)
0.468 (0.347-0.632)

All patients
Low Volume
High Volume

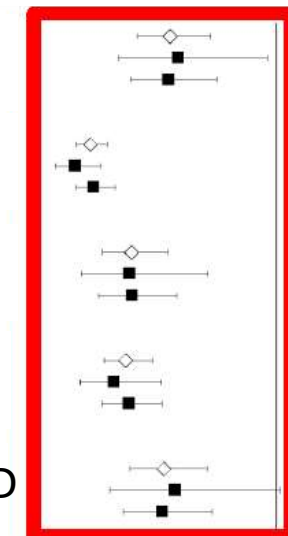
PFS

0.446 (0.366-0.544)
0.401 (0.279-0.571)
0.457 (0.360-0.575)

All patients
Low Volume
High Volume

PCSD

0.587 (0.462-0.746)
0.627 (0.388-1.013)
0.579 (0.439-0.764)



ADT + Abiraterone + Prednisolone (AAP) better ← → ADT alone better

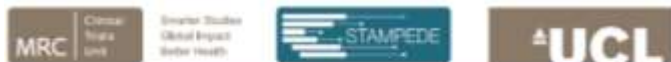
M1 ormono-sensibile: Abiraterone

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti metastatici alla diagnosi, specie in quelli con malattia ad alto rischio, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di associare alla terapia androgeno-deprivativa upfront, un trattamento con Abiraterone acetato e prednisone o prednisolone ^{139,140} .	Positiva forte

La qualità viene definita alta in quanto l'evidenza è ottenuta da due studi prospettici e randomizzati che non presentano bias significativi. Tuttavia i risultati relativi ai pazienti a basso rischio/volume derivano da una analisi di sottogruppo non pre-pianificata. In questo caso la qualità dell'evidenza diventa al più moderata e la raccomandazione positiva debole.



M1 ormono-sensibile: Radioterapia



Radiotherapy to the primary tumour for men with newly-diagnosed metastatic prostate cancer: Survival results from STAMPEDE

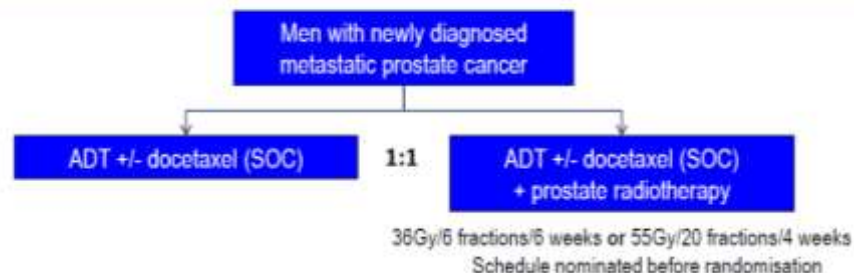
CC Parker, ND James, CD Brawley, NW Clarke, G Altard, S Chowdhury, W Cross, DP Dearnaley, S Gillessen, C Gibson, RJ Jones, MD Mason, R Millman, C Essler, J Gale, JF Lester, DJ Sheehan, AT Tran, MKB Parmar, MR Sydes.



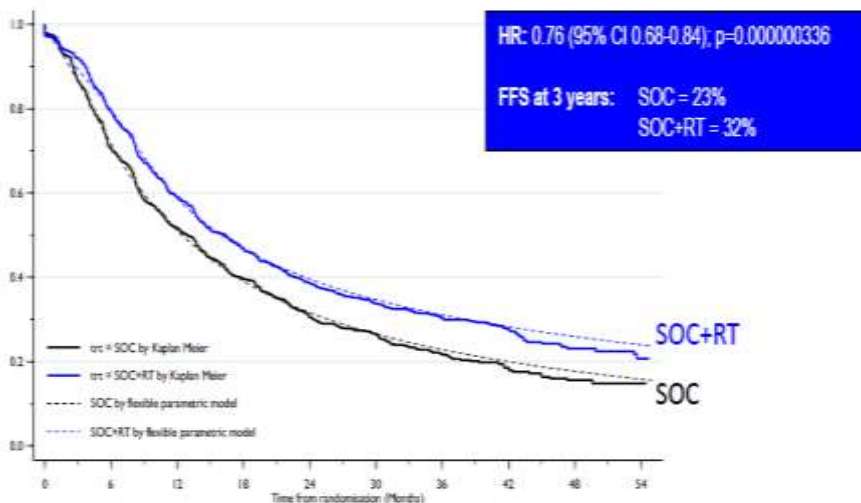
The ROYAL MARSDEN
NHS Foundation Trust



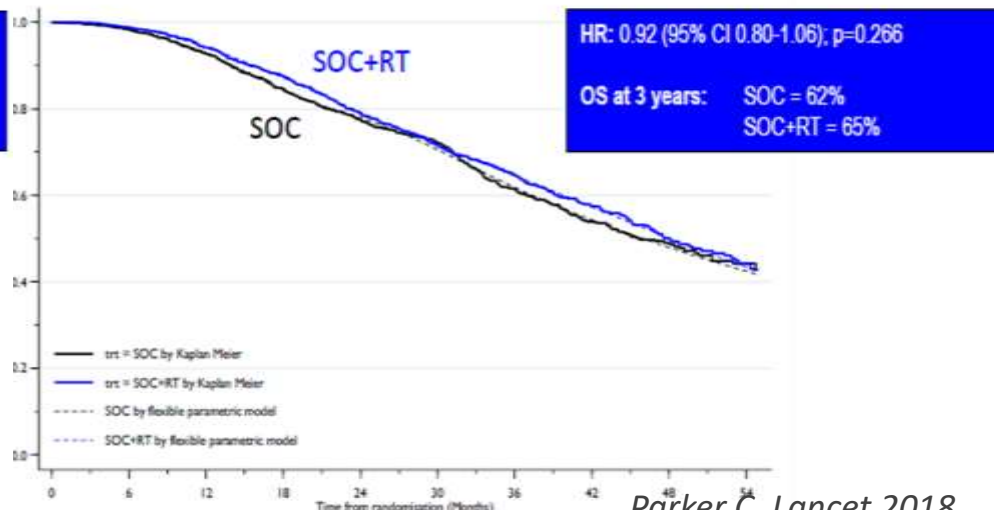
Study design



Failure Free Survival



Overall Survival

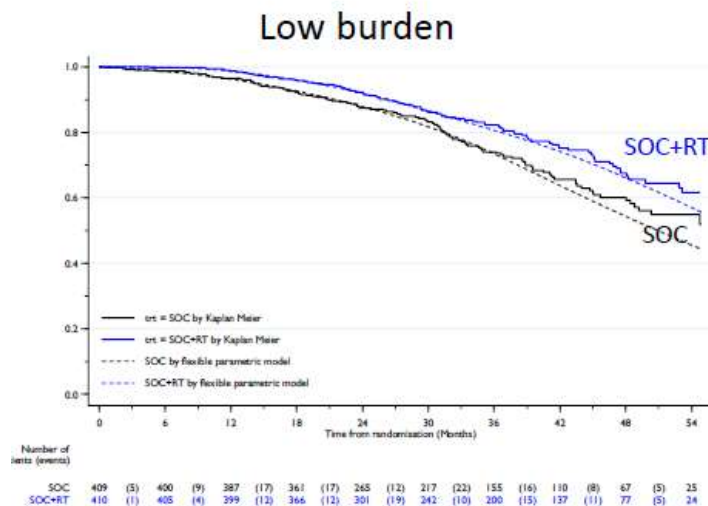
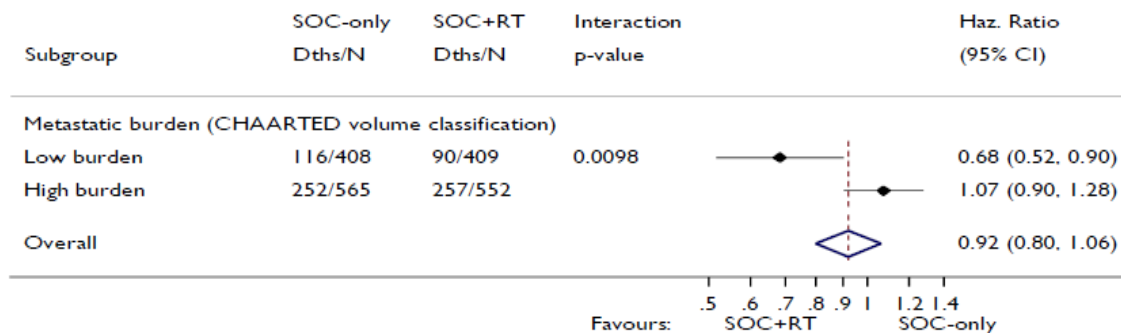


Parker C, Lancet 2018.

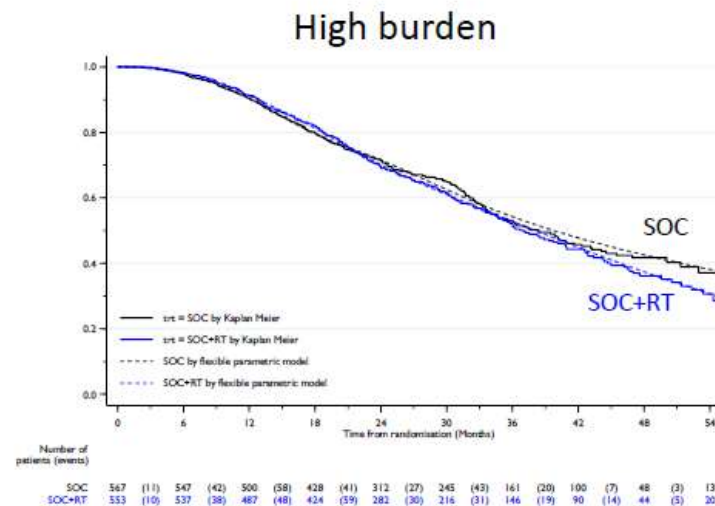


THE BEST CARE FOR EVERY PATIENTS
XX Congresso Nazionale AIOM- Roma 16-17-18 novembre 2018

Overall Survival: Subgroup analysis by metastatic disease burden



HR: 0.68 (95% CI 0.52-0.90); p=0.007
3 year OS (%): SOC = 73%
SOC+RT = 81%



HR: 1.07 (95% CI 0.90-1.28); p=0.420
3 year OS (%): SOC = 54%
SOC+RT = 53%



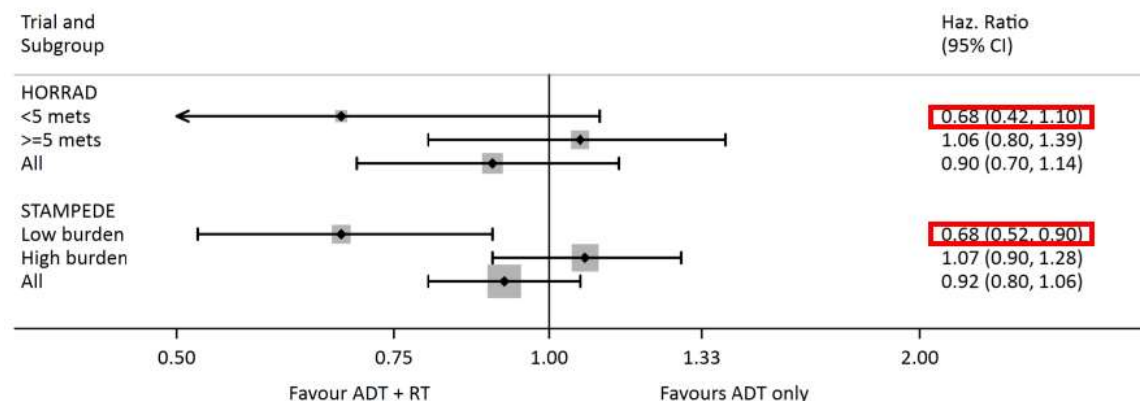
M1 ormono-sensibile: Radioterapia



Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial

Boevé L, Eur Urol. 2018.

The effect is consistent with HORRAD



M1 ormono-sensibile: Radioterapia

QUESITO CLINICO N° 25

Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico all'esordio, il trattamento locale di elezione (prostatectomia o radioterapia sul volume prostatico o sulla pelvi) può incrementare la sopravvivenza globale e/o ridurre la mortalità cancro specifica, rispetto al solo trattamento androgeno deprivativo?

LINEE GUIDA 2017



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Il trattamento non può essere presa nel paziente affetto da carcinoma prostatico metastatico all'esordio non può essere preso in considerazione come strategia potrebbe essere valutata all'interno di trial clinici [130-133].	Negativa debole

LINEE GUIDA 2018



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La radioterapia della prostata può essere presa in considerazione nei pazienti metastatici all'esordio con basso carico tumorale. In questo gruppo selezionato di pazienti sembra infatti in grado di prolungare la sopravvivenza ¹³¹⁻¹³⁶ .	Positiva debole



XX CONGRESSO NAZIONALE AIOM 2018

THE BEST CARE
FOR EVERY PATIENT

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

Roma, 16-17-18 novembre 2018
Marriott Park Hotel



THE BEST CARE FOR EVERY PATIENTS
XX Congresso Nazionale AIOM- Roma 16-17-18 novembre 2018

