

sanofi aventis

ONKOLLEG

MEHR SERVICE.
MEHR WISSEN.

Was kommt nach Docetaxel beim mCRPC?

Weiterbehandlung der Tax 327 Patienten nach Studienende

- Beibehaltung der Protokoll-Chemotherapie trotz Progression (n=330)
- Non-Protokoll Therapie nach Progression (n=315)
 - alternative Chemotherapie (n=128; 40,1%)
 - Hormontherapie (n=27; 8,6%)
 - Chirurgie (n=14; 4,4%)
 - palliative Strahlentherapie (n=57; 18,1%)
 - Radiopharmazeutika (n=8; 2,5%)
 - Bisphosphonate (n=19; 6,0%)
 - systemische Steroide (n=17; 5,4%)
 - Therapie unbekannt (n=43; 13,7%)
 - PC-SPES (n=2; 0,6%)

Weiterbehandlung der Tax 327 Patienten nach Studienende

**post-Progression mOS
14,6 Monate**

**post-Progression mOS
abhängig von der Anzahl
der Risikofaktoren**

Table 2. Postprogression survival is shown according to the definition of progression in TAX327

Type of progression	<i>n</i>	Postprogression survival (95% CI)	HR for benefit associated with continuation of chemotherapy	<i>P</i>
PSA only progression	170	15.5 (12.8-16.8)	1.04	0.82
Pain only progression	157	17.0 (13.8-19.1)	0.57	0.01
Radiologic only progression	137	15.8 (13.0-18.8)	1.08	0.68
Progression by any 1 criteria	464	15.9 (14.5-17.2)	0.86	0.18
PSA and radiologic progression	63	14.4 (12.2-18.5)	2.01	0.05
Pain and radiologic progression	32	10.9 (5.9-18.2)	0.62	0.38
PSA and pain progression	33	9.8 (7.9-15.1)	0.52	0.11
Progression by any two criteria	128	13.2 (10.9-15.1)	0.87	0.55
Progression by all three criteria	53	8.0 (5.8-11.9)	N/a	N/a
All patients (unadjusted)	645	14.6 (13.4-15.8)	0.76	0.002
All patients (adjusted)	645		0.80	0.033

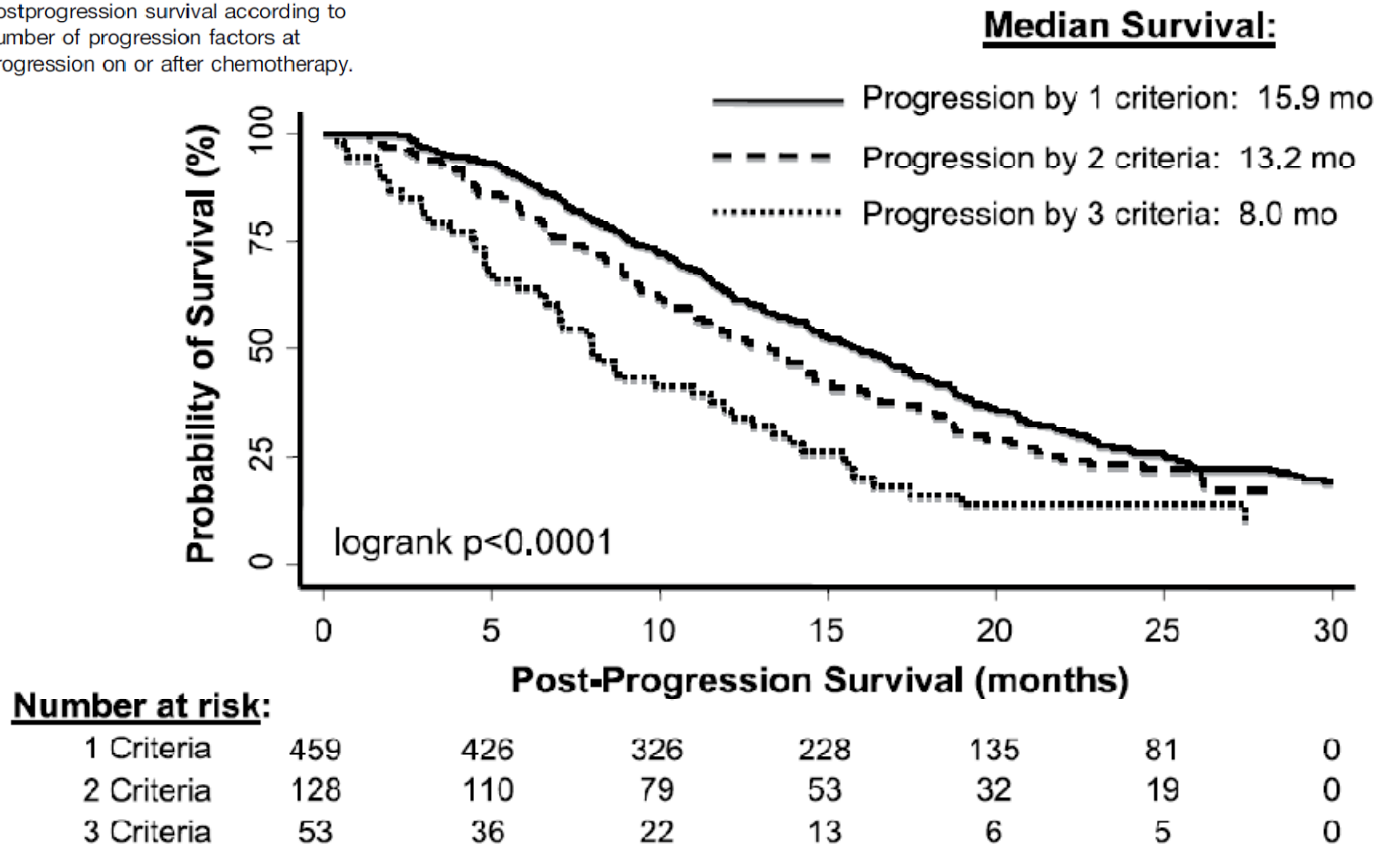
NOTE: The HR and *P* value (adjusted for other prognostic clinical variables in nomogram) is shown for postprogression survival comparing men who had protocol-directed chemotherapy beyond progression vs men who received other therapies after progression.

Abbreviation: N/a, not applicable.

Weiterbehandlung der Tax 327 Patienten nach Studienende

**post-Progression mOS
abhängig von der Anzahl
der Risikofaktoren**

Fig. 3. Kaplan-Meier estimates of overall postprogression survival according to number of progression factors at progression on or after chemotherapy.



Weiterbehandlung der Tax 327 Patienten nach Studienende

**11 Risikofaktoren
für Prognose des post-
Progression Survival**

Table 1. Multivariable model for overall postprogression survival used for nomogram construction

Prognostic factor	HR	Bootstrap-corrected 95% CI	P
Prechemotherapy variables			
Liver metastases	1.48	0.94-2.30	0.089
Significant pain	1.31	1.08-1.56	0.005
>2 metastatic sites	1.71	1.23-2.25	0.001
Poor performance status (KPS \leq 70)	1.39	0.97-1.92	0.063
Time since diagnosis, y	0.95	0.93-0.99	0.004
Presence of anemia (Hgb < 13.0)	1.30	1.05-1.58	0.012
Alkaline phosphatase, IU/dl (<200 vs 200-1,000)	1.26	1.02-1.55	0.033
Alkaline phosphatase, IU/dl (<200 vs >1,000)	1.55	1.11-2.21	0.012
Postchemotherapy initiation variables			
Duration of first-line chemotherapy (mo)	0.95	0.91-0.99	0.022
No. of progression factors (2 vs 1)	1.26	0.95-1.60	0.073
No. of progression factors (3 vs 1)	2.64	1.86-3.75	<0.0001
Progression on chemotherapy (yes/no)	1.72	1.24-2.32	0.001

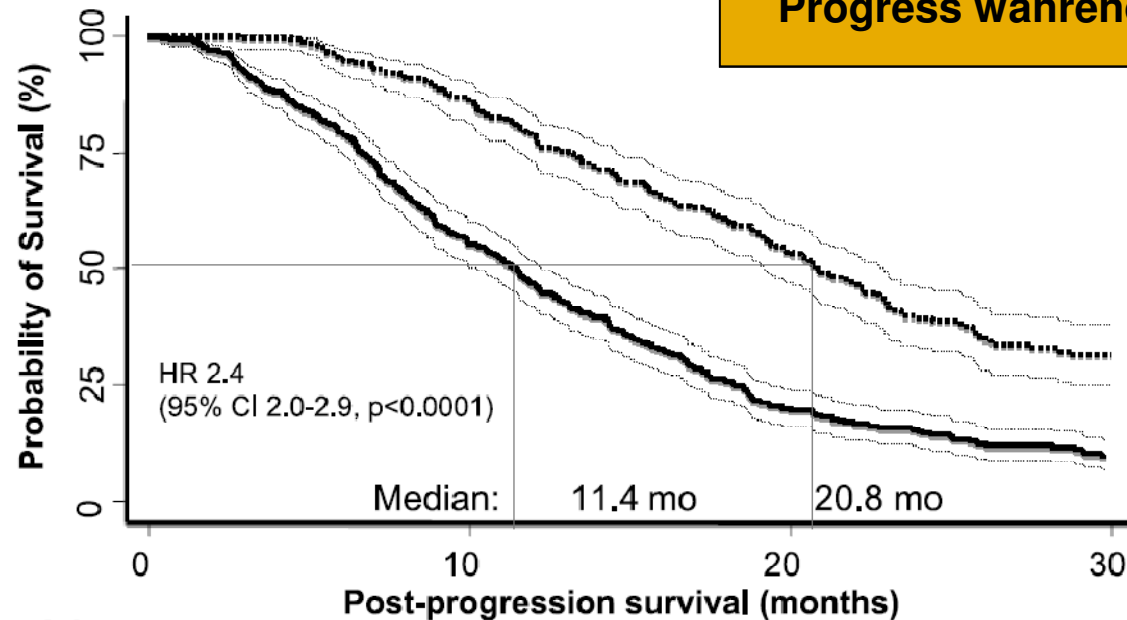
NOTE: Bootstrap corrected c-index is 0.7049. $n = 640$.

Abbreviations: KPS, Karnofsky Performance Status; Hgb, hemoglobin.

- Verlängerung der Chemotherapie
 - um einen Zyklus HR=0,94 (p=0,007)
 - um vier Zyklen HR=0,81

Weiterbehandlung der Tax 327 Patienten nach Studienende

Fig. 2. Kaplan-Meier estimates of overall postprogression survival among chemotherapy-treated subjects according to whether progression occurred after completion of the prescribed course of chemotherapy (30 wk, *group 1*), or while receiving first-line chemotherapy (*group 2*).



Number at risk

Group 1	255	216	109	0
Group 2	390	214	66	0

- Group 1: Completed first line chemotherapy (10 cycles), 95% CI bands
- Group 2: Progression on first line chemotherapy (prior to 10 cycles), 95% CI bands

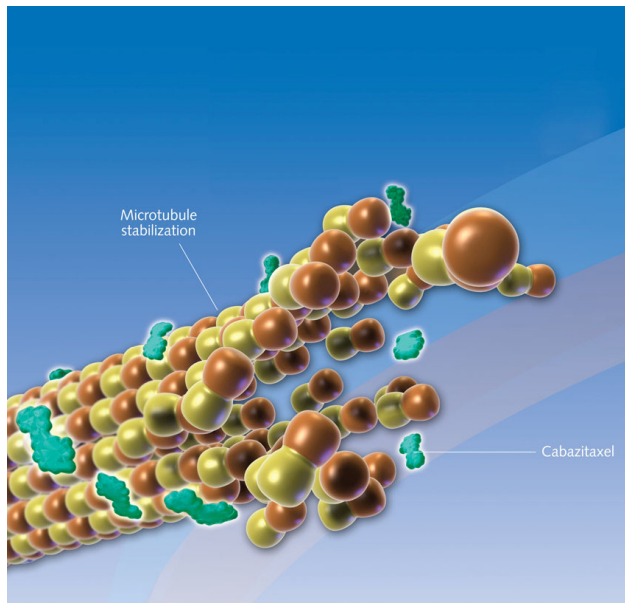
schlechtere Prognose für Progress während der CTx

Die Behandlung des mCRPC – ein Unmet Medical Need

- Docetaxel ist der Standard bei der 1st-line-Behandlung des mCRPC¹
 - 19.2 Monate medianes Overall Survival (OS) mit Docetaxel vs. 16.3 Monate mit Mitoxantron
 - Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21% (HR=0.79 [95% KI: 0.67–0.93], $p=0.004$)
- Im Falle einer Progression während oder nach der Docetaxel-Behandlung²:
 - Derzeit kein zugelassener Standard in der 2nd-line-Therapie
 - Behandlungsoptionen sind Best Supportive Care oder der Einschluss in klinische Studien
 - Nur Palliation, kein nachgewiesener Überlebensvorteil

Cabazitaxel

Ein Taxan der nächsten Generation



- Potenter Mikrotubuli Stabilisator¹
- Designed als schlechtes Substrat für ABC-Transporter (codiert durch MDR-1 Gen)^{2,3}
- Aktiv in Zelllinien resistent zu Doxorubicin, Vinblastine, Paclitaxel und Docetaxel^{3,4}
- Cabazitaxel potentiell Blut-Hirn-Schranken gängig⁴

Cabazitaxel: ein neuartiger gegen Tubulin-gerichteter Wirkstoff

- Neuartiges semi-synthetisches Taxan
 - Kann Taxan-Resistenzen überwinden^{1,2}
- Präklinische Daten^{1,2}
 - Genauso wirksam wie Docetaxel gegenüber sensitiven Zelllinien und Tumormodellen
 - Aktiv in Tumorzellen und –modellen, die gegen die derzeit verfügbaren Taxane resistent sind
- Klinische Daten
 - In Phase I-Studien war die Neutropenie die dosis-limitierende Toxizität³
 - Antitumor-Aktivität beim mCRPC, auch bei Docetaxel-resistenten Erkrankungsbildern³

sanofi aventis

ONKOLLEG

MEHR SERVICE.
MEHR WISSEN.

Cabazitaxel oder Mitoxantron mit Prednison bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor Docetaxel erhalten hatten: Die finalen Ergebnisse einer multinationalen Phase III-Studie (TROPIC)

J. S. de Bono, S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J. P. H. Machiels, L. Shen, P. Matthews, A. O. Sartor

Royal Marsden National Health Service Foundation Trust and Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey; Oncologie Médicale, Hôpital Européen Georges Pompidou and Inserm U674 Génômique Fonctionnelle des Tumeurs Solides, Paris, France; Istanbul University, Istanbul, Turkey; Odense Universitets Hospital, Odense, Denmark; Université Catholique de Louvain Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; sanofi-aventis Research, Malvern, PA; United Kingdom Tulane University, New Orleans, LA

Expertise Prostata

ASCO 2010. Abstract 4508 and Presentation.

TROPIC:

Studiendesign - 146 Zentren in 26 Ländern

mCRPC Patienten mit
Progress während oder
nach der Behandlung mit
einem Docetaxel-basierten
Regime
(n=755)

R
A
N
D
O
M
I
S
I
E
R
U
N
G

**Cabazitaxel 25 mg/m² q3w
+ Prednison* über 10 Zyklen (CBZP)
(n=378)**

**Mitoxantron 12 mg/m² q3w
+ Prednison* über 10 Zyklen (MP)
(n=377)**

*Oral Prednison/Prednisolon: 10 mg täglich.

Stratifikation nach

- ECOG PS (0, 1 vs. 2)
- messbare vs. nicht-messbare Erkrankung

Prämedikation

- Prämedikation in der Cabazitaxel-Gruppe: Antihistaminika, Steroide und H₂-Antagonisten verabreicht als i.v.-Infusion mind. 30 min vor jeder Cabazitaxel-Gabe
- Antiemetische Prophylaxe wurde bei Bedarf verabreicht



018023

Expertise Prostata

Statistische Vorüberlegungen

■ Studienendpunkte

- Primärer Endpunkt: Overall survival (OS)
- Sekundäre Endpunkte: PFS (objektive Tumorprogression, Schmerzprogression, PSA-Progression oder Tod jeglicher Ursache), Responserate, Verträglichkeit

■ Statistische Annahmen

- 90% Power zum Nachweis einer HR von 0.75; ITT-Analyse mit 2-seitiger Typ-I Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,05 erforderte 511 Todesfälle, um das für die Interimsanalyse notwendige Signifikanzlevel von 0,0452 zu erreichen.

■ Finale Analyse nach Daten-Cut-Off am 25. September 2009

- 755 Patienten randomisiert
- 513 Todesfälle, 10 Patienten (3 CBZ/7 MP) konnten nicht ins Follow-Up eingeschlossen werden

■ Update der OS-Analyse nach Daten-Cut-Off am 10. März 2010

- 585 Todesfälle, 15 Patienten (6 CBZ, 9MP) konnten nicht ins Follow-Up eingeschlossen werden

Expertise Prostata



018023

Haupt-Einschlusskriterien

- mCRPC-Patienten mit dokumentierter Progression der Erkrankung*
 - Falls Messbar: (RECIST)-Progression
 - Falls nicht messbar : Dokumentation steigender PSA-Werte (mind. 2 konsekutive PSA-Anstiege im Vergleich zum Ausgangswert erhoben mit einem Abstand von mind. 1 Woche) oder Auftreten neuer Läsionen
- Vorangegangene Behandlung mit einem Docetaxel-haltigen Regime
- Keine vorangegangene Behandlung mit Mitoxantron
- ECOG-PS: 0–2
- Normale Organfunktion (Großes Blutbild und Laborwerte)

*Das Protokoll wurde nach Einschluss der ersten 59 Patienten abgeändert, so dass nur noch Patienten mit einer vorangegangenen Docetaxel-Dosis von $>225\text{mg/m}^2$ eingeschlossen werden konnten.



018023

Zusammenfassung der Patientencharakteristika

	MP (n=377)	CBZP (n=378)
Alter (Jahre)		
Median [Bereich]	67.0 [47-89]	68.0 [46-92]
≥65, (%)	57	64.9
ECOG PS (%)		
0, 1	91.2	92.6
2	8.8	7.4
PSA (ng/mL)		
Median [Bereich]	127.5 [2-11220]	143.9 [2-7842]
Messbarkeit der Erkrankung (%)		
Messbare Erkrankung	54.1	53.2
Nicht messbare Erkrankung	45.9	46.8
Lokalisierung (%)		
Knochen	87.0	80.2
Lymphknoten	44.8	45.0
Viszeral	24.9	24.9

018023

Behandlungen vor Studieneinschluss

	MP (n=377)	CBZP (n=378)
Chemotherapie (% Patienten)		
1 Regime	71.1	68.8
2 Regime	21.0	24.9
≥3 Regime	8.0	6.3
Regime mit Docetaxel (% Patienten)		
1 Regime	86.7	83.6
2 Regime	11.4	14.0
≥3 Regime	1.9	2.4
Gesamte vorab erhaltene Docetaxel-Dosis (mg/m ²)		
Median	529.2	576.6
Monate von der letzten Taxotere-Dosis bis zur Progression		
Median	0.70	0.80

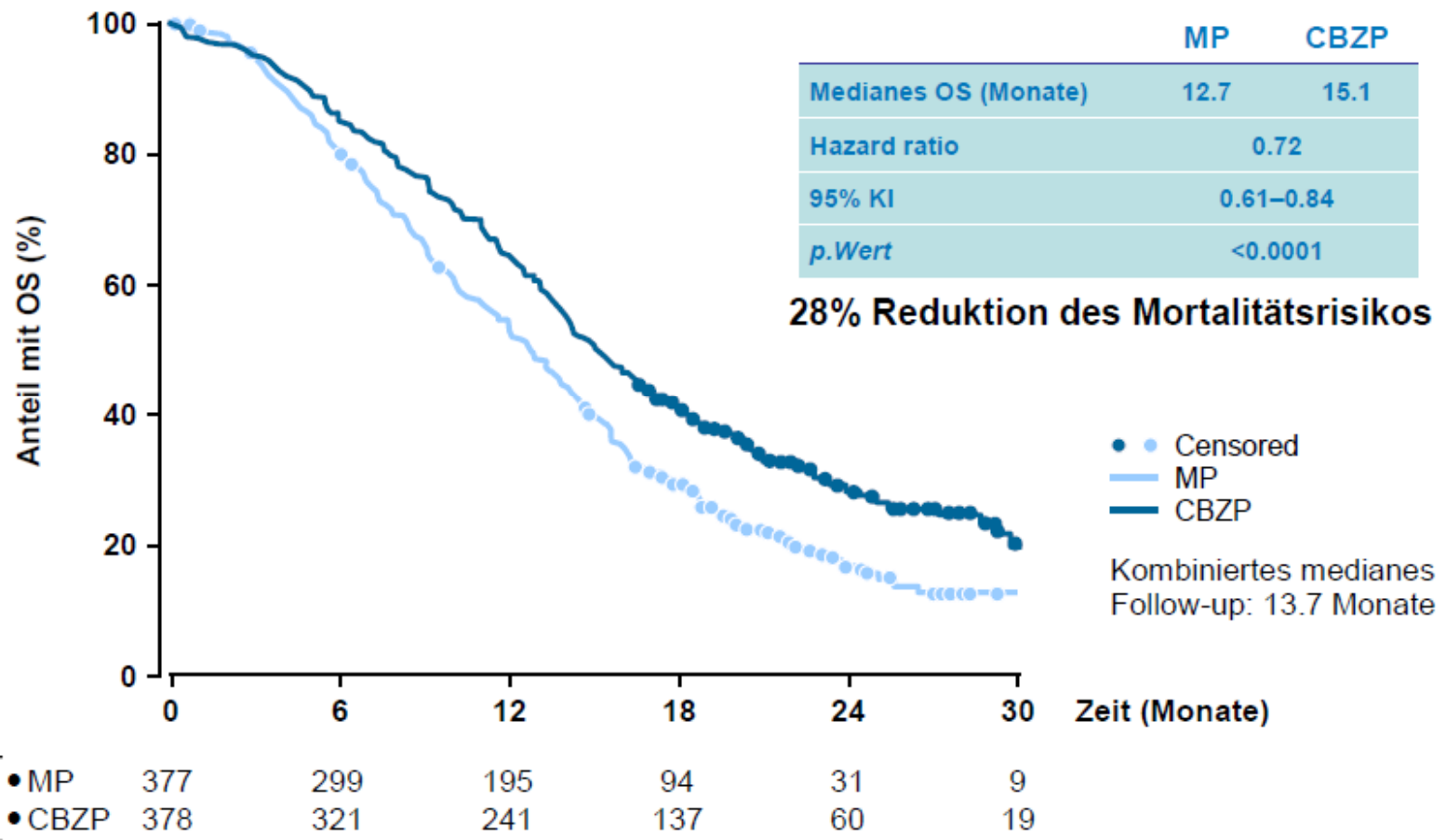
Behandlungen vor Studieneinschluss

	MP (n=377)	CBZP (n=378)
Gesamte vorab erhaltene Taxotere-Dosis		
Median (mg/m ²)	529.2	576.6
Mediane Zyklenzahl	7	7
% Patienten nach Docetaxel-Dosis		
< 225 mg/m ²	8.0	7.7
≥ 225 bis 450 mg/m ²	29.7	24.9
≥ 450 bis 675 mg/m ²	27.9	29.6
≥ 675 bis 900 mg/m ²	15.1	19.6
≥ 900 mg/m ²	18.0	17.5
unbekannt	1.3	0.8

Behandlungsintensität während der Studie

	MP (n=371)	CBZP (n=371)
Anzahl der Zyklen		
Median	4	6
Range	[1-10]	[1-10]
Gesamte kumulative Dosis (mg/m ²)		
Median	46.4	148.5
Range	[10.9-123.3]	[22.5-258.4]
Relative Dosisintensität (%)		
Median	97.3	96.1
Verzögerte Zyklen (%)		
Verzögerung von 7-9 Tagen	4.7	5.1
Reduzierung der Dosis (%)		
Zyklen	5.1	9.8

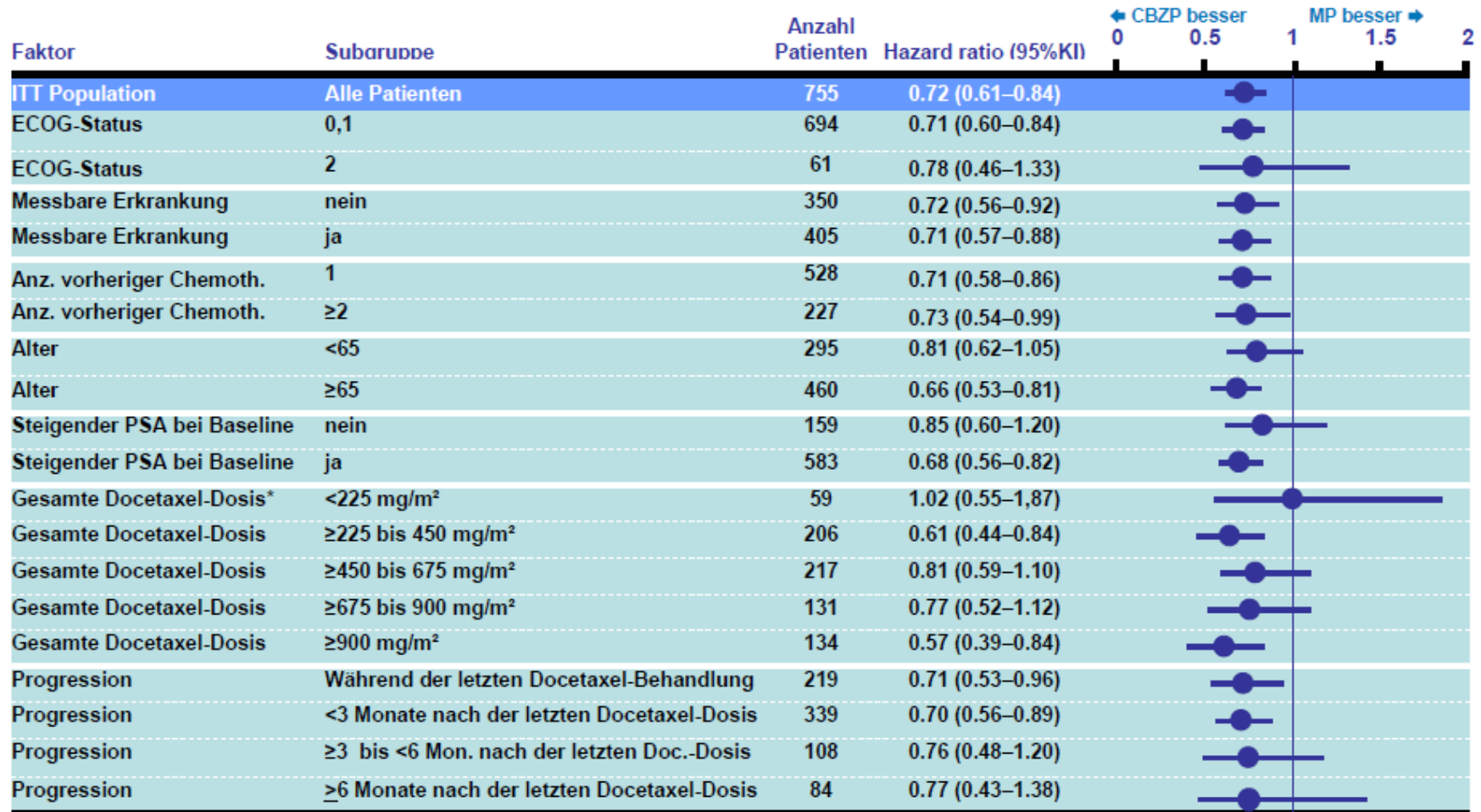
Primärer Endpunkt: Overall Survival - Update der ITT Analyse*



* Daten cut-off 3/10/2010

Expertise Prostata

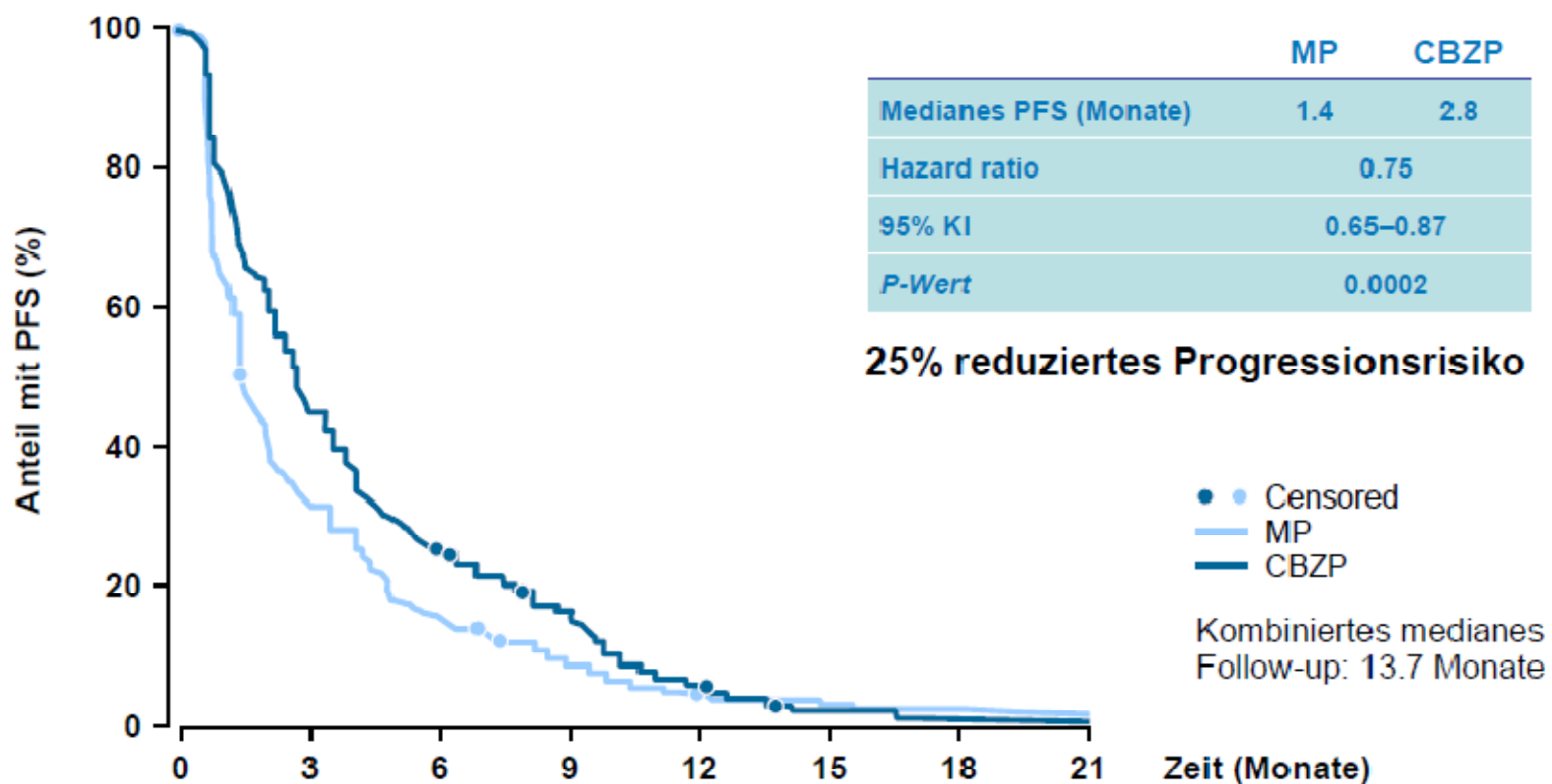
Overall Survival – Update der Subgruppen Analyse



*Das Protokoll wurde durch ein Amendment so angepasst, dass nur noch Patienten mit einer Docetaxel-Dosis von >225mg/m² eingeschlossen werden durften.

Expertise Prostata

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Anzahl at Risk	• MP	377	117	55	30	12	9	6	4
	• CBZP	378	168	92	55	18	6	1	1

Sekundäre Endpunkte: Responserate und Time to Progression (TTP)

	MP (n=377)	CBZP (n=378)	Hazard ratio (95% KI)	p-Wert
Tumor-Bewertung				
Responserate* (%)	4.4	14.4	–	0.0005
Mediane TTP (Monate)	5.4	8.8	0.61 (0.49–0.76)	<0.0001
PSA-Bewertung				
Responserate* (%)	17.8	39.2	–	0.0002
Mediane TTP (Monate)	3.1	6.4	0.75 (0.63–0.90)	0.001
Schmerz-Bewertung				
Responserate* (%)	7.8	9.2	–	0.6286
Mediane TTP (Monate)	NR	11.1	0.91 (0.69–1.19)	0.5192

TTP = Time To Progression

*wurde nur bei Patienten mit Schmerz oder PSA ≥ 20 bzw. messbarer Erkrankung bei Studienbeginn erhoben

NR: nicht erreicht.

018023

Häufigste behandlungsbedingte AEs*

	MP (n=371)		CBZP (n=371)	
	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Alle Nebenwirkungen	88.4	39.4	95.7	57.4
Febrile Neutropenie	1.3	1.3	7.5	7.5
Diarrhoe	10.5	0.3	46.6	6.2
Fatigue	27.5	3	36.7	4.9
Rückenschmerzen	12.1	3	16.2	3.8
Übelkeit	22.9	0.3	34.2	1.9
Erbrechen	10.2	0	22.6	1.9
Haematurie	3.8	0.5	16.7	1.9
Abdominale Schmerzen	3.5	0	11.6	1.9

AE = Nebenwirkung (Adverse Event)

*Absteigend sortiert nach $\geq 2\%$ Häufigkeit von Ereignissen Grad ≥ 3 im CBZP-Arm.

Hämatologische Ergebnisse

	MP (n=371)		CBZP (n=371)	
	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Hämatologie				
Anaemie	81.4	4.9	97.3	10.5
Leukopenie	92.5	42.3	95.7	68.2
Neutropenie*	87.6	58.0	93.5	81.7
Thrombozytopenie	43.1	1.6	47.4	4.0

* 58% Grad ≥ 3 Neutropenie im MP-Arm der TROPIC-Studie im Vergleich zu 22% in der TAX327-Studie (1st-line)

Todesfälle – Update mit Cut-Off 10.03.2010

	MP N=371 n (%)	CBZP (N=371) n (%)
Gesamte Todesfälle während der Studie	304 (81.9%)	270 (72.8%)
aufgrund von Progression	264 (71.2%)	218 (58.8%)
aufgrund von AEs	7 (1.9%)	18 (4.9%)
aufgrund von AEs (Nordamerika, n = 235)	1 (0.8%)	1 (0.9%)
aufgrund von AEs (Europa, n = 402)	6 (3.0%)	10 (4.9%)
andere Gründe	15 (4.0%)	12 (3.2%)
Ursache unbekannt (> 3 Monate nach der letzten Dosis)	11 (3.0%)	20 (5.4%)

AE = Nebenwirkung (Adverse Event)

Zusammenfassung

- Cabazitaxel konnte in der Studienpopulation eine statistisch und klinisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu Mitoxantron zeigen.
 - 15.1 Monate vs. 12.7 Monate
 - 28% Verringerung des Mortalitätsrisikos (HR=0.72, $p < 0.0001$)
 - Überlebensvorteil war konsistent über alle Subgruppen
- Die sekundären Endpunkte PFS, RR und TTP waren ebenfalls signifikant verbessert
- Das Nebenwirkungsprofil war beherrschbar
 - Ein proaktives Nebenwirkungsmanagement ist zu empfehlen (Neutropenie / Diarrhoe)

Cabazitaxel ist die erste Behandlung, die einen Überlebensvorteil bei Patienten mit mCPRC nach Versagen einer Docetaxel-basierten Therapie zeigen konnte.



018023

TROPIC Studie:

Teilnehmende Länder und Studienleiter

ARGENTINA

- L. Fein
- C. Bas

BELGIUM

- J.P. Machiels
- G. Pelgrims
- F. Van Aelst

BRAZIL

- J. Fleck
- M. Zereu
- E. Moreira
- D. Herchenhorn

CANADA

- A. Nabid
- S. North
- M. Mackenzie
- R. Segal
- H. Assi

CHILE

- H. Harbst
- P. Gonzalez
- A. Cordova
- F. Orlandi

CZECH REPUBLIC

- I. Kocak
- K. Cwierka
- M. Kohoutek

DENMARK

- G. Daugaard
- L. Sengelov
- S. Hansen

FINLAND

- P. Mali
- T. Marttila

FRANCE

- S. Oudard
- D. Pouessel
- G. Gravis
- F. Priou

GERMANY

- S. Muller
- B. Otremba
- P. De Geeter
- P. Albers
- S. Wille
- A. Heidenreich

HUNGARY

- I. Bodrogi

INDIA

- R. Sood
- R. Rangaraju
- B. Parikh
- N. Mohanty

ITALY

- F. Boccardo
- S. Bracarda
- S. Salvagni
- L. Dogliotti
- A. Sobrero

KOREA

- H.Y. Lim
- S.H. Lee
- H. Kim
- Y.J. Min

MEXICO

- S. De Leon-Jaen
- J. Lopez-Hernandez
- E. Martinez-Cruz

NETHERLANDS

- J. Coenen
- W. Gerritsen

RUSSIAN FEDERATION

- O. Karyakin

SINGAPORE

- A.H.T. Tan
- Toh Chee Keong

SLOVAKIA

- J. Mardiak

SOUTH AFRICA

- A. Jordann
- D. Vorobiof
- G. Cohen
- J. Raats
- R. De Bruyne

SPAIN

- R. Bastus
- J. Perez
- D. Castellano
- N. Batista

SWEDEN

- I. Turesson
- M. Cwikiel

TAIWAN

- Y-S. Pu
- Y-C. Ou
- Y-H-W. Chang

TURKEY

- M. Ozguroglu
- B. Karabulut

UNITED KINGDOM

- J. de Bono
- A. Bahl
- J. Graham
- R. Jones
- Z. Malik
- A. Lydon
- S. Sundar

UNITED STATES

- B. Poiesz
- R. Alter
- B. Baltz
- J. Beck
- M. Cassidy
- F. Chu
- S. Divers
- M. Eisenberger
- D. Scott Ernst
- R. Singal
- J. Feldman
- N. Gabrail
- G. Gross
- J. Gurtler
- R. Giudice
- A. Koletsy
- J. Leach
- E. Lester
- J. Maher
- P. Rode
- Ch. Mccanless
- O. Melnyk
- R. Brito
- T. Neiderman
- R. Orlowski
- R. Reiling
- N. Savaraj
- D. Perry
- J.S. Smith
- C. Srodes
- J. Hajdenberg

UNITED STATES

- P. Van Veldhuizen
- G. Shumaker
- M. Cooney
- T. Flaig
- D. Gravenor
- B. Kasimis
- S. Tejwani
- M.E. Taplin
- Paul Monk
- M. Rarick
- D. Sahasrabudhe
- W. Dugan
- F. Millard
- F. Belette
- B. Mirtsching
- P. Dighe
- A. Ucar
- J. Wade
- K.D. Liem
- S. Dakhil
- I. Anderson
- W. Heim
- W. Butler
- A. Baron
- N. Gupta
- M. Dees
- O. Sartor

sanofi aventis

ONKOLLEG

MEHR SERVICE.
MEHR WISSEN.

018023

Expertise Prostata