

Médicament émergent

DES VACCINS CONTRE LE CANCER DE LA PROSTATE
MÉTASTATIQUE RÉFRACTAIRE À L'HORMONOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 66 DÉCEMBRE 2005

- Dénomination générique (commerciale) :** Sipuleucel-T [Provenge® (auparavant APC8015)]; vaccin antitumoral de cellules prostatiques tumorales transduites par un rétrovirus recombinant le gène GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor) (GVAX®).
- Fabricant :** Dendreon Corporation (Provenge®) et Cell Genesys (GVAX®).
- Indication :** Tant Provenge® que GVAX® sont à l'étude à titre de vaccins thérapeutiques dans le cancer de la prostate réfractaire à l'hormonothérapie (CPRH) métastatique.
- État actuel :** Le 7 novembre 2005, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a convenu d'examiner rapidement la demande d'autorisation de Provenge® dans le traitement du CPRH métastatique et asymptomatique, sur la foi de sa propension à améliorer la survie dans cette population¹.
- Description :** Quant à Cell Genesys, il bénéficie de la procédure d'évaluation particulière de la FDA concernant deux essais cliniques de phase III en cours où GVAX® est mis à l'épreuve dans le cancer de la prostate avancé : VITAL 1, en vertu d'une décision rendue en mai 2004, et VITAL 2, selon l'autorisation accordée en mai 2005².
- Traitements existants :** La phosphatase prostatique (PP) est une protéine distinctive surexprimée dans 95 % des cellules prostatiques cancéreuses. Provenge® est constitué des propres cellules immunitaires du patient, ayant subi une manipulation pour stimuler une réaction immunitaire à médiation par les lymphocytes T contre la PP. Le vaccin est fabriqué à l'aide de cellules présentatrices de l'antigène (CPA) extraites du sang du patient et mises en contact avec une protéine de fusion recombinante contenant la PP et le facteur de croissance de globules blancs (granulocytes-macrophages) (GM-CSF), autre protéine de stimulation immunitaire. Le produit est administré par perfusion en une heure, deux jours suivant le prélèvement, à trois reprises. Le vaccin incite les autres cellules immunocompétentes à repérer et à détruire les cellules prostatiques cancéreuses renfermant la PP^{3,4}.
- GVAX® est un vaccin anticancer de la prostate composé de cellules tumorales entières de deux lignées cellulaires, irradiées et modifiées génétiquement pour sécréter le GM-CSF. Le vaccin est administré par inoculation intradermique en clinique externe. La dose initiale, des millions de cellules, est suivie d'une dose de rappel aux 14 jours pendant six mois au maximum^{5,6}. Les cellules modifiées génétiquement sécrètent le GM-CSF pour provoquer une réponse immunitaire antitumorale systémique⁷.
- Le traitement du CPRH métastatique comprend l'hormonothérapie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'emploi de produits expérimentaux⁸. L'association de Taxotere® (docétaxel) et de prednisone, dont l'usage a été autorisé par Santé Canada en mai 2005, a fait ses preuves dans l'amélioration de la survie de cette population⁹. En traitement d'appoint, l'acide zolédronique, un bisphosphonate, atténue les complications osseuses découlant du cancer métastatique⁸.

Médicament émergent

DES VACCINS CONTRE LE CANCER DE LA PROSTATE
MÉTASTATIQUE RÉFRACTAIRE À L'HORMONOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Coût : Le coût de Provenge[®], comme celui de GVAX[®], est inconnu, aucun des deux vaccins n'étant encore commercialisé où que ce soit.

Données probantes : Deux essais cliniques de phase III (D9901, D9902A) évaluent l'efficacité et l'innocuité de Provenge[®]. Les hommes asymptomatiques souffrant de CPRH métastatique [n=127 (étude D9901), n=98 (étude D9902A)] sont répartis de façon aléatoire dans les groupes de Provenge[®] et du placebo, l'un et l'autre administrés en perfusion intraveineuse à trois reprises en quatre semaines. Les paramètres d'intérêt sont le délai de progression de la maladie et le délai d'apparition de la douleur due au cancer. La survie est évaluée au terme de la période de suivi de trois ans^{10,11}.

Les résultats définitifs à la fin des trois années de l'étude D9901, présentés à la réunion de mai 2005 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), révèlent que Provenge[®] accroît la survie de façon statistiquement significative¹⁰. Ainsi, la survie médiane des participants traités par Provenge[®] est de 25,9 mois, tandis qu'elle est de 21,4 mois dans le groupe sous placebo, soit un écart de 4,5 mois ou une survie accrue de 21 % (p=0,01). Dans le groupe du placebo, le risque relatif de décès pendant la période de l'étude est supérieur de 70 % à celui dans le groupe de Provenge[®]. Ainsi, 34 % des patients traités par Provenge[®] sont vivants 36 mois suivant le début de l'étude, comparativement à 11 % seulement dans le groupe sous placebo^{10,12}.

Les résultats définitifs à la fin de la période de l'étude D9902A, présentés à la 13e Conférence européenne sur le cancer le 31 octobre 2005, mettent en relief une amélioration de la survie, dénuée de signification statistique, équivalant à 3,3 mois ou à 21 %, sous l'effet de Provenge[®] (p=0,332)^{11,13}. Une analyse globale des études D9901 et D9902A fait ressortir que la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter des groupes sous Provenge[®], soit 225 personnes, bénéficie d'une survie médiane accrue de façon statistiquement significative de 4,3 mois ou de 23 % par rapport aux patients des groupes du placebo (23,2 mois contre 18,9 mois; p=0,011). D'autre part, 33 % des hommes traités par Provenge[®] sont toujours vivants au terme de la période de suivi de trois ans, par rapport à 15 % des hommes sous placebo. Rien ne dit si cet écart est statistiquement significatif³.

Actuellement, Provenge[®] est à l'étude dans un essai clinique de base, à double insu, contrôlé par placebo, de phase III (D9902B), dont l'objectif consiste à déterminer le délai de progression de la maladie et le délai d'apparition de la douleur causée par le cancer chez des hommes souffrant du CPRH métastatique dont le score Gleason — indication du degré de différenciation tumorale — est <8. Quand le score Gleason est <8, le cancer est

Médicament émergent

DES VACCINS CONTRE LE CANCER DE LA PROSTATE
MÉTASTATIQUE RÉFRACTAIRE À L'HORMONOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



jugé moins agressif que lorsque le score est ≥ 814 . L'étude fera l'objet de la procédure d'évaluation particulière de la FDA, qui, si elle est positive, pourrait étayer la demande d'homologation de produit biologique de Provenge®.

GVAX® est en cours d'évaluation dans deux essais cliniques de phase III auprès d'hommes atteints de CPRH métastatique. VITAL-1 compare GVAX® et Taxotere® combiné à la prednisone, tandis que VITAL-2 compare GVAX® associé à Taxotere® avec Taxotere® jumelé à la prednisone. Les deux essais évalueront la survie, et ils devraient compter 600 hommes en Amérique du Nord et en Europe. Dans deux essais cliniques de phase II antérieurs^{5,15}, la survie médiane globale des hommes souffrant de CPRH métastatique traités par GVAX® est du même ordre que celle des patients atteints de CPRH métastatique traités par Taxotere® associé à la prednisone, à savoir 18,9 mois⁶.

Effets indésirables :

En général, Provenge® et GVAX® sont bien tolérés. Les essais cliniques font état de frissons et de fièvre, d'intensité légère ou modérée, en réaction à la perfusion, qui ne durent qu'un jour ou deux^{4,16}.

Commentaire :

Aucun vaccin à visée thérapeutique dans le cancer de la prostate n'a encore été approuvé au Canada ou aux États-Unis. Pour être jugé efficace, le vaccin thérapeutique doit démontrer sa capacité à susciter une réponse immunitaire antitumorale précise et son innocuité¹⁷. Provenge® est sûr et bien toléré, et il s'attaque à une protéine particulière présente dans le cancer de la prostate et améliore la survie de façon statistiquement significative. À l'avenir, les essais cliniques devront le comparer au traitement de référence actuel (Taxotere® et prednisone), à l'instar des essais cliniques qui ont évalué ainsi GVAX®. Ce dernier est également sûr et bien toléré, et parce qu'il n'est pas conçu pour un patient en particulier, il sera disponible en clinique externe. Si GVAX® faisait son entrée sur le marché, il représenterait sans nul doute une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique limité du cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie¹⁸.

Références :

1. Dendreon Corporation (DNDN) announces FDA grants fast track status for Provenge [news release]. In: BioSpace beat. Naples (FL): BioSpace; 2005. Available: http://www.biospace.com/news_story.aspx?StoryID=1808&full=1 (accessed 2005 Nov 11).
2. Cell Genesys receives special protocol assessment from FDA for second phase 3 trial of GVAX® vaccine for prostate cancer [news release]. In: Conference reports: ASCO. Berkeley (CA): UroToday; 2005. Available: <http://www.urotoday.org/prod/contents/confreport/article.asp?cat=confReport&sid=184&tid=400&aid=2613> (accessed 2005 Nov 11).
3. Burch PA, Croghan GA, Gastineau DA, Jones LA, Kaur JS, Kylstra JW, et al. Immunotherapy (APC8015, Provenge) targeting prostatic acid phosphatase can induce durable remission of metastatic androgen-independent prostate cancer: a phase 2 trial. *Prostate* 2004;60(3):197-204.

Médicament émergent

DES VACCINS CONTRE LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE RÉFRACTAIRE À L'HORMONOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



4. Beinart G, Rini BI, Weinberg V, Small EJ. Antigen-presenting cells 8015 (Provenge©) in patients with androgen-dependent, biochemically relapsed prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;4(1):55-60.
5. Small E, Higano C, Smith D, Sacks N, Simons J. A phase 2 study of an allogeneic GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Immunother* 2004;27(6):S32.
6. *GVAX® vaccine for prostate cancer*. South San Francisco (CA): Cell Genesys; 2005. Available: <http://www.cellgenesys.com/clinical-prostate-cancer.shtml> (accessed 2005 Oct 26).
7. Nemunaitis J. Vaccines in cancer: GVAX©, a GM-CSF gene vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2005;4(3):259-74.
8. Higano CS. Current status of treatment for patients with metastatic prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12 Suppl 2:38-41.
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
10. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Neumanaitis J, Valone FH, Hershberg R. Results of a placebo-controlled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) [abstract]. 2005 ASCO Annual Meeting; 2005 May 13-17; Orlando (FL). Abstract no 4500. Available: http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002643-00_18-0034-00_19-0031910,00.asp. (accessed 2005 Oct 25)
11. Higano CS, Burch PA, Small EJ, Schellhammer PF, Lemon R, Verjee SS, et al. Immunotherapy (APC8015) for androgen independent prostate cancer (AIPC): final progression and survival data from a second Phase 3 trial [abstract]. ECCO 13 - the European Cancer Conference; 2005 Oct 30-Nov 3; Paris. Abstract PS1. Available: <http://ex2.excerptamedica.com/ciw-05ecco/abstracts/index.cfm?fuseaction=abs.prn&abstractID=PS1> (accessed 2005 Nov 11).
12. *Dendreon Corporation reports preliminary survival data from completed Provenge phase 3 trial D9901: final audited D9901 data confirm preliminary results* [news release]. Seattle: Dendreon; 2003 Sep 18. Available: <http://investor.dendreon.com/ReleaseDetail.cfm?ReleaseID=118269&Header=News> (accessed 2005 Oct 26).
13. *Dendreon's second randomized phase 3 D9902A trial of Provenge extends survival in patients with advanced prostate cancer* [news release]. Seattle: Dendreon; 2005 Oct 31. Available: <http://investor.dendreon.com/ReleaseDetail.cfm?ReleaseID=178106&Header=IR> (accessed 2005 Nov 1).
14. Cancer Care Ontario. *Insight on cancer: news and information on prostate cancer*. Toronto: Canadian Cancer Society (Ontario Division); 2003 May. Available: <http://www.cancercare.on.ca/documents/prostatemonographMay03.pdf> (accessed 2005 Oct 26).
15. Simons J, Nelson W, Nemunaitis J, Centeno A, Dula E, Urba W, et al. Phase II trials of a GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine (GVAX) in hormone refractory prostate cancer [abstract]. 2002 ASCO Annual Meeting; 2002 May 18-21; Orlando (FL). Abstract no 729. Available: http://www.asco.org/asco/publications/abstract_print_view/1,1148,_12-002627-00_18-0016-00_19-00729,00.html (accessed 2005 Oct 25).

Médicament émergent

DES VACCINS CONTRE LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE RÉFRACTAIRE À L'HORMONOTHÉRAPIE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



16. Ando D, Simons J, Nelson W, Nemunaitis J, Centeno A, Dula E, et al. Phase II trial of a GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine in hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2003;169(4 Suppl):396.
17. Berinstein N. Overview of therapeutic vaccination approaches for cancer. *Semin Oncol* 2003;30(3 Suppl 8):1-8.
18. Armstrong AJ, Carducci MA. Advanced prostate cancer: the future. *Can J Urol* 2005;12 Suppl 2:42-7.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)