

### Le sipuleucel-T (Provenge®) : immunothérapie cellulaire active dans le cancer de la prostate avancé

numéro 101 • août 2007

#### Sommaire

- ✓ **Le sipuleucel-T (Provenge®) est destiné à l'immunothérapie cellulaire active (vaccin thérapeutique) dans le but de stimuler les lymphocytes T qui ainsi se dirigeront contre les cellules cancéreuses qui expriment l'antigène phosphatase acide prostatique (PAP).**
- ✓ **Le sipuleucel-T procure un avantage en matière de survie dans le cancer de la prostate hormono-indépendant avancé, quoique cette constatation préliminaire doit être corroborée par des essais cliniques de plus grande envergure.**
- ✓ **Les effets indésirables courants du sipuleucel-T sont la myalgie, les frissons, la fièvre et les tremblements d'intensité légère ou modérée. Ces effets disparaissent rapidement en règle générale.**
- ✓ **La recherche devra déterminer la place du sipuleucel-T dans le traitement du cancer de la prostate aux stades plus avancés et en association avec les thérapies classiques.**

#### La technologie

Le sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon Corporation, Seattle, WA) est une forme d'immunothérapie cellulaire active. Par immunothérapie cellulaire active, l'on désigne le vaccin thérapeutique qui suscite une nouvelle réponse immunitaire en vue de traiter une affection existante comme le cancer<sup>1</sup>. Les cellules présentatrices d'antigène, notamment les cellules dendritiques, sensibilisent les lymphocytes T à de nouveaux antigènes.

Pour obtenir le sipuleucel-T, les cellules mononucléaires du patient, y compris les cellules présentatrices d'antigène, sont incubées en présence d'une protéine de fusion composée de phosphatase acide prostatique (PAP), antigène retrouvé dans 95 % des cas de cancer de la prostate<sup>2</sup>, et du facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages (GM-CSF), puissant stimulant de la cellule immunitaire. Les

cellules présentatrices chargées de l'antigène PAP sont administrées au patient afin d'inciter le système immunitaire de celui-ci à repérer et à détruire les cellules cancéreuses de la prostate.

#### Stade de la réglementation

À la fin de 2006, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a accepté la demande d'homologation de produit biologique du sipuleucel-T et a convenu de soumettre le vaccin au processus d'examen prioritaire<sup>3</sup>. En mars 2007, le Comité consultatif sur les thérapies cellulaires, tissulaires et géniques de la FDA a recommandé d'autoriser l'usage du sipuleucel-T dans le traitement du cancer de la prostate hormono-indépendant, asymptomatique et métastatique<sup>4</sup>. En mai 2007, la FDA a demandé au fabricant des renseignements cliniques supplémentaires qui démontrent l'efficacité du vaccin et de l'information supplémentaire dans les sections sur la chimie, la fabrication et les mécanismes de contrôle de la demande d'homologation<sup>5</sup>.

Le sipuleucel-T ne jouit pas encore de l'autorisation réglementaire de Santé Canada (avis de conformité), préalable à sa commercialisation au pays.

#### Groupe cible

Le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent<sup>6</sup>. En 2007, il est prévu que 22 300 nouveaux cas seront diagnostiqués, et ce cancer entraînera près de 4 300 décès. La maladie frappe environ 0,8 % de la population masculine adulte, soit 122 400 hommes au Canada, et le taux de survie à cinq ans est de 92 %<sup>6</sup>. Le nombre de décès des suites de ce cancer augmente avec l'âge, et la mort survient habituellement après l'âge de 60 ans<sup>6</sup>. Dans la plupart des cas, la maladie est diagnostiquée au stade précoce, alors qu'elle est confinée à la prostate. Néanmoins, dans près du tiers des cas, le cancer est avancé ou métastatique au moment du diagnostic<sup>7</sup>.

Le cancer de la prostate est avancé quand il s'est propagé aux os, ou à d'autres organes dans des cas moins fréquents. La concentration de l'antigène prostatique spécifique (PSA) est en général élevée. Quand la maladie progresse, le taux de PSA s'accroît après le traitement

initial<sup>8</sup>. Le traitement antiandrogène constitue la pierre angulaire du traitement du cancer de la prostate avancé<sup>8</sup>. Les androgènes sont des hormones qui favorisent le développement et le maintien des caractéristiques sexuelles masculines. Dans certains cas, le cancer de la prostate progresse malgré la privation hormonale. Il s'agit alors du cancer de la prostate hormono-indépendant (CPHI). Le CPHI est mortel dans bien des cas, la survie médiane étant de 12 à 18 mois en présence de métastases<sup>7</sup>.

## Pratique actuelle

Le cancer de la prostate in situ est curable dans la plupart des cas, mais il ne l'est pas s'il s'est répandu ailleurs dans l'organisme<sup>7</sup>. Le traitement initial de la maladie métastatique passe par l'hormonothérapie, principalement le traitement antiandrogène, qui englobe la castration. Le traitement du CPHI comprend la radiothérapie palliative, les bisphosphonates et la chimiothérapie<sup>8,9</sup>. La chimiothérapie cytotoxique par le docétaxel (Taxotere<sup>®</sup>, à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> par la voie intraveineuse aux trois semaines) abaisse la concentration sérique de PSA, améliore la qualité de vie, soulage la douleur dans une certaine mesure et allonge la survie médiane de deux à trois mois<sup>8,10</sup>. Elle occasionne des effets indésirables importants, mais traitables<sup>7,10</sup>.

## Données probantes

La plupart des essais cliniques examinent le sipuleucel-T dans la maladie progressive, définie par la hausse du taux de PSA ou par la nature hormono-indépendante de la maladie métastatique ou non. Une étude de phases I et II consécutives auprès de 31 hommes souffrant de CPHI fait ressortir un lien entre l'apparition de la réponse immunitaire à la PAP et le délai de progression de la maladie<sup>11</sup>. Sous l'angle de la réponse clinique, trois hommes sur les 19 traités durant la phase II de l'étude présente une diminution  $\geq 50$  % du taux sérique de PSA. Chez trois autres hommes, la réduction va de 25 % à 49 %. Le délai de progression est beaucoup plus long en présence de réponse immunitaire qu'en son absence [34 semaines (n=20) contre 13 semaines (n=11),  $p < 0,027$ ].

Dans une étude de phase II sur le sipuleucel-T auprès de 21 hommes atteints de CPHI métastatique<sup>12</sup>, la concentration de PSA baisse de 25 % à 50 % un certain temps chez deux hommes. Un autre manifeste une réponse thérapeutique complète, à savoir que le taux de PSA, de 221 ng/mL au début du traitement, devient indétectable et le demeure pendant plus de quatre ans. La corrélation entre la baisse du taux de PSA et la survie libre de la maladie ou la survie générale des patients traités par un vaccin thérapeutique est inconnue<sup>1</sup>. La

recherche devra donc déterminer l'utilité de la valeur du PSA comme telle et la cinétique de cet antigène dans l'immunothérapie.

Un essai clinique de phase III sur le sipuleucel-T, contrôlé par placebo, démontre que l'immunothérapie procure un avantage en matière de survie dans le CPHI. Ainsi, 127 hommes atteints de CPHI métastatique ont été randomisés dans une proportion relative de 2:1 dans deux groupes : une perfusion de sipuleucel-T ou une perfusion de placebo aux deux semaines jusqu'à concurrence de trois perfusions<sup>13</sup>. Il n'y a pas de différences remarquables entre les deux groupes quant au délai de progression de la maladie (11,7 semaines dans le groupe du vaccin contre 10 semaines dans le groupe du placebo ;  $p=0,052$ ), le principal critère d'évaluation de l'étude. Une analyse des données sur l'innocuité dans une période de 36 mois met en évidence un avantage statistiquement significatif et d'importance clinique en matière de survie, soit 4,5 mois de plus chez les hommes traités par le sipuleucel-T comparativement aux hommes sous placebo (survie médiane de 25,9 mois contre 21,4 mois,  $p=0,01$ ). Après le suivi de trois ans, le taux de survie est de 34 % dans le groupe soumis à l'immunothérapie et de 11 % dans le groupe sous placebo. Cependant, les examinateurs de la FDA sont restés quelque peu sceptiques devant cette analyse ultérieure et le caractère applicable des constatations étant donné le petit nombre de patients étudiés<sup>14</sup>. Un essai clinique pivotale de phase III de confirmation est en cours au Canada et aux États-Unis<sup>15</sup>.

## Effets indésirables

Le sipuleucel-T est relativement sûr et bien toléré jusqu'à maintenant<sup>1</sup>. Dans l'étude de phases I et II auprès de 31 hommes souffrant de CPHI, 13 d'entre eux ont présenté une fièvre de faible intensité, l'effet indésirable le plus fréquent<sup>11</sup>. Deux autres patients ont été affligés d'une fièvre de stade 3 (grave). Les autres effets indésirables sont en général légers (stade 1 ou 2) et comprennent la myalgie (douleur musculaire), qui disparaît en une semaine, la fatigue, parfois persistante, et des troubles urinaires.

Dans une étude de phase II, quatre hommes sur les 21 subissent des effets indésirables marqués (stade 3 ou 4) après perfusion, notamment des frissons, de la fatigue, de la fièvre, un malaise, de la tachycardie (accélération du débit cardiaque), de la dyspnée (essoufflement) et des vomissements<sup>12</sup>. Dans l'essai clinique de phase III publié, le vaccin est bien toléré, provoquant le plus souvent un frisson solennel, de la fièvre, des tremblements et une sensation de refroidissement d'intensité légère<sup>13</sup>. À quelques exceptions près, tous les patients (95 %) ont été traités par les trois perfusions prévues.

La surveillance des effets indésirables à longue échéance, notamment des incidents cardiovasculaires, sera de la toute première importance puisqu'il s'agit d'une nouvelle classe de produits destinés à des personnes d'âge avancé, atteintes vraisemblablement d'autres maladies<sup>14</sup>.

## Administration et coût

Le vaccin est préparé chaque fois, à partir du prélèvement de cellules du sang périphérique du patient, effectué deux jours avant la perfusion par leucophérèse, et de l'activation in vitro avec une protéine de fusion recombinante. Dans les essais cliniques<sup>11,16</sup>, le sipuleucel-T est administré par perfusion intraveineuse de 30 minutes en milieu de soins ambulatoires. Durant la période de traitement de quatre semaines, trois doses du vaccin ont été administrées, à raison d'une dose aux semaines zéro, deux et quatre<sup>13</sup>.

La posologie recommandée par le fabricant ainsi que le prix de gros du vaccin sont inconnus. Au coût du vaccin, s'ajouteront le coût du prélèvement sanguin, celui de la manutention du prélèvement, puis du vaccin et celui de la perfusion. Il est impossible de comparer les coûts vu qu'il s'agit de la seule forme d'immunothérapie cellulaire active dans le cancer de la prostate.

La publication *Health Technology Forecast* de l'Institut ECRI a estimé en 2004 que l'impact financier des vaccins contre le cancer sera de taille. Il faut savoir toutefois que les vaccins, s'ils sont efficaces, remplaceront certains traitements actuels, en diminueront sans doute les complications et élimineront les coûts du traitement du cancer récurrent<sup>17</sup>.

## Activités dans le domaine

Outre le sipuleucel-T, plusieurs immunothérapies destinées au traitement du cancer de la prostate sont à l'étude dans des essais cliniques de phase II ou III. Il s'agit de vaccins constitués de cellules entières (p. ex., GVAX; Cell Genesys, San Francisco, CA), de vaccins à partir de virus (p. ex., PROSTVAC-VF; Therion Biologics, Cambridge, MA) et de l'immunothérapie par des cytokines (p.ex., le facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages (GM-CSF))<sup>18,19</sup>. Des vaccins à partir de cellules dendritiques exprimant divers antigènes prostatiques spécifiques sont mis à l'épreuve en clinique<sup>19</sup>. Des essais cliniques, de phase I, II ou III, étudient un anticorps monoclonal (MLN2704; Millenium Pharmaceuticals, Cambridge, MA) pour la prise en charge du cancer de la prostate<sup>18</sup>.

## Taux d'utilisation

Les solutions thérapeutiques dans le CPHI métastatique sont limitées, de sorte que le développement de nouveaux

traitements, comme les vaccins, arrive à point nommé, particulièrement pour les personnes âgées qui tolèrent moins bien la chimiothérapie<sup>20</sup>. La question de savoir si la chimiothérapie, l'immunothérapie ou l'association de ces deux modalités serait plus efficace que l'hormonothérapie en traitement de première intention dans le cancer de la prostate avancé fait l'objet d'un débat à l'heure actuelle<sup>19</sup>.

Les vaccins pourraient peut-être être plus utiles dans la maladie moins avancée<sup>20</sup>. La place du sipuleucel-T dans le traitement du cancer de la prostate à d'autres stades devrait être étudiée. Un essai clinique (PROTECT ou P-11) évalue l'activité biologique du vaccin dans le cancer de la prostate hormonodépendant récurrent, avant l'apparition des métastases<sup>1</sup>.

## Questions d'implantation

Les données cliniques préliminaires ne démontrent pas avec certitude l'efficacité du sipuleucel-T, bien que le comité consultatif de la FDA ait convenu que l'efficacité et l'innocuité relatives du vaccin sont soutenues par des « données probantes substantielles »<sup>4</sup>. Aucun effet n'a été observé sur le délai de progression de la maladie. Ce paramètre pourrait ne pas être approprié dans l'évaluation de l'efficacité de l'immunothérapie, parce que la réponse immunitaire au sipuleucel-T ne se manifeste que deux ou trois mois après le début du traitement en règle générale<sup>1</sup>.

Un autre essai clinique de phase III, de plus grande envergure, l'essai IMPACT (IMmunotherapy for Prostate AdenoCarcinoma Treatment), a été conçu en fonction de la survie comme principal critère de d'évaluation<sup>21</sup>. Ses résultats devraient être connus en 2010<sup>21</sup>.

Des données probantes préliminaires indiquent que le traitement initial par le sipuleucel-T, suivi du docétaxel, prolongerait la survie. Le moment d'instauration du traitement, la séquence des médicaments optimale et l'effet bénéfique particulier de la thérapie séquentielle restent à déterminer<sup>22</sup>.

Compte tenu de la nature autologue du sipuleucel-T, son administration nécessite une coordination et une logistique de haut niveau, malgré que la procédure soit applicable à la plupart des patients, à l'opposé de certaines thérapies réservées à des types de HLA précis ou qui requièrent un prélèvement tumoral<sup>2</sup>. L'adjonction du sipuleucel-T aux régimes thérapeutiques courants dans le cancer de la prostate augmentera probablement le coût du traitement global. Il demeure impossible d'analyser les coûts et les avantages relatifs de ce traitement tant et aussi longtemps que le coût du sipuleucel-T ne sera pas connu.

## Références

1. So-Rosillo R, et al. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(9):1163-7.
2. Rini BI. *Curr Opin Mol Ther* 2002;4(1):76-9.
3. Dendreon's Provenge granted FDA priority review. In: *Drugs.com* [base de données électronique]. Auckland (NZ): Drugsite Trust; 2007. Accessible au : [http://www.drugs.com/nda/provenge\\_070116.html](http://www.drugs.com/nda/provenge_070116.html)
4. Orsini-Meinhard K. *The Seattle Times* 2006 Mar 30.
5. Dendreon receives complete response letter from FDA for Provenge Biologics License Application. In: *Drugs.com*. Auckland (NZ): Drugsite Trust; 2007. Accessible au : [http://www.drugs.com/nda/provenge\\_070509.html](http://www.drugs.com/nda/provenge_070509.html)
6. Société canadienne du cancer, et al. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2007*. Toronto: Société canadienne du cancer; 2007. Accessible au : [http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit\\_86755361/36/17/1816216953cw\\_2007stats\\_fr.pdf](http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86755361/36/17/1816216953cw_2007stats_fr.pdf)
7. Basler M, et al. *Drugs & Aging* 2007;24(3):197-221.
8. Sowery RD, et al. *Curr Urol Rep* 2007;8(1):53-9.
9. *Systematic management of prostate cancer* [ligne directrice sur la prise en charge du cancer]. Vancouver: BC Cancer Agency; 2005. Accessible au : <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Genitourinary/Prostate/Management/SystemicManagementofProstateCancer/default.htm>
10. Winquist E, et al. *Non-hormonal systemic therapy in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer: a clinical practice guideline* [Evidence-based series #3-15: Section 1]. Toronto: Cancer Care Ontario; 2005.
11. Small EJ, et al. *J Clin Oncol* 2000;18(23):3894-903.
12. Burch PA, et al. *Prostate* 2004;60(3):197-204.
13. Small EJ, et al. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3089-94.
14. Dombrowski C. *Pink Sheet* 2007;68(15):9-10.
15. Provenge® (Sipuleucel-T) active cellular immunotherapy treatment of metastatic prostate cancer after failing hormone therapy [NCT00065442]. Dans : *Clinical trials* [base de données électronique]. Rockville (MD): National Institutes of Health; 2007. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00065442>
16. Marrari A, et al. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(4):429-45.
17. *Cancer vaccines* [Health technology forecast]. Plymouth Meeting (PA): ECRI; 2004.
18. Arlen PM, et al. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(4):965-83.
19. Brand TC, et al. *J Urol* 2006;176(6 Pt 2):S76-S80.
20. Choudhury A, et al. *Adv Cancer Res* 2006;95:147-202.
21. *IMPACT (IMmunotherapy for Prostate AdenoCarcinoma Treatment)*. Seattle: Dendreon Corporation; 2007. Accessible au : <http://www.dendreon.com/dndn/prostate#D9902B>
22. Petrylak DP, et al. *J Urol* 2007;177(4 Suppl S):202.

**Citer comme suit :** McKarney L. *Le sipuleucel-T (Provenge®) : immunothérapie cellulaire active dans le cancer de la prostate avancé* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 101]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

\*\*\*\*\*

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses membres de comités consultatifs et de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : **Jo-Ann Johnson, MD, FRCS**, Université de Calgary, **David Chitayat, MD**, Université de Toronto.

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'Agence canadienne des médicaments et 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 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING