

XXIV

SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2022”

La versatilidad de los antiandrógenos en la enfermedad metastásica hormonosensible y en la resistencia a la castración sin metástasis evidentes



Álvaro Pinto Marín

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Madrid

alvaro.pinto@salud.madrid.org

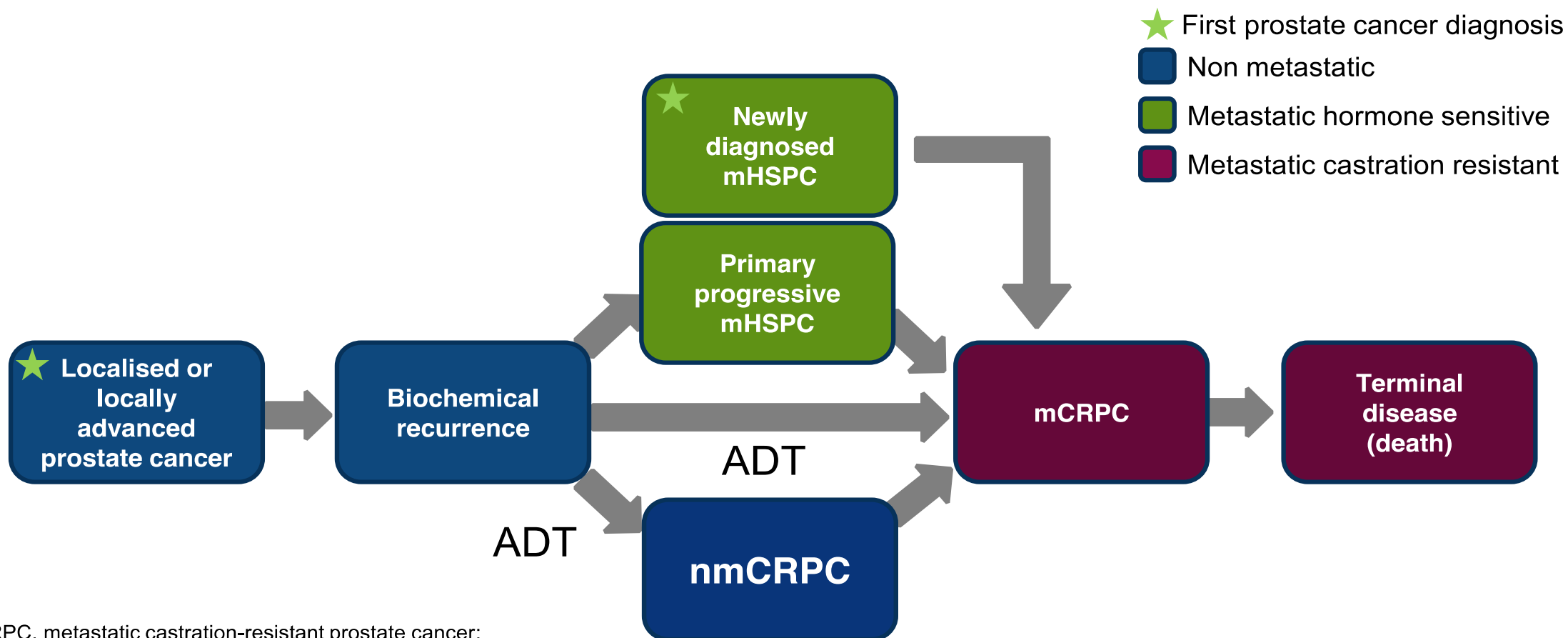
 @dralvaropinto



DISCLOSURES

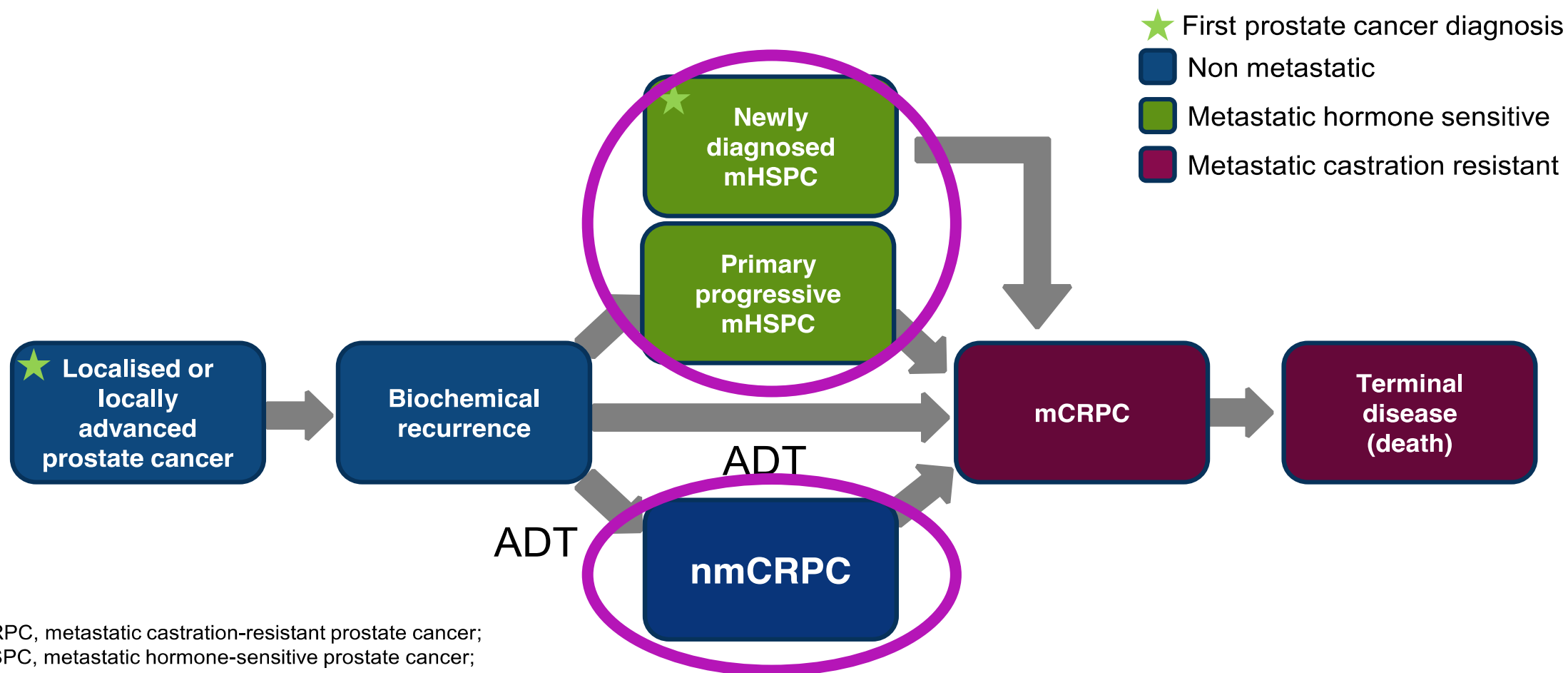
- **Research funding:** Pfizer, BMS
- **Advisory boards:** Pfizer, Novartis, Ipsen, BMS, Janssen, Astellas, Sanofi, Bayer, Clovis, Roche, MSD, Pierre Fabre, Merck
- **Clinical trial payments:** Pfizer, Bayer, Janssen, MSD, Clovis, Pharmacyclics, BMS, Sanofi, Astra Zeneca, Roche, Eisai, Aveo
- **Travel arrangements:** Janssen, Roche, Pfizer, BMS, Ipsen

The prostate cancer landscape



mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer;
mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer;
nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer.

The prostate cancer landscape



mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer;
mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer;
nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer.



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

nmCRPC



TDA



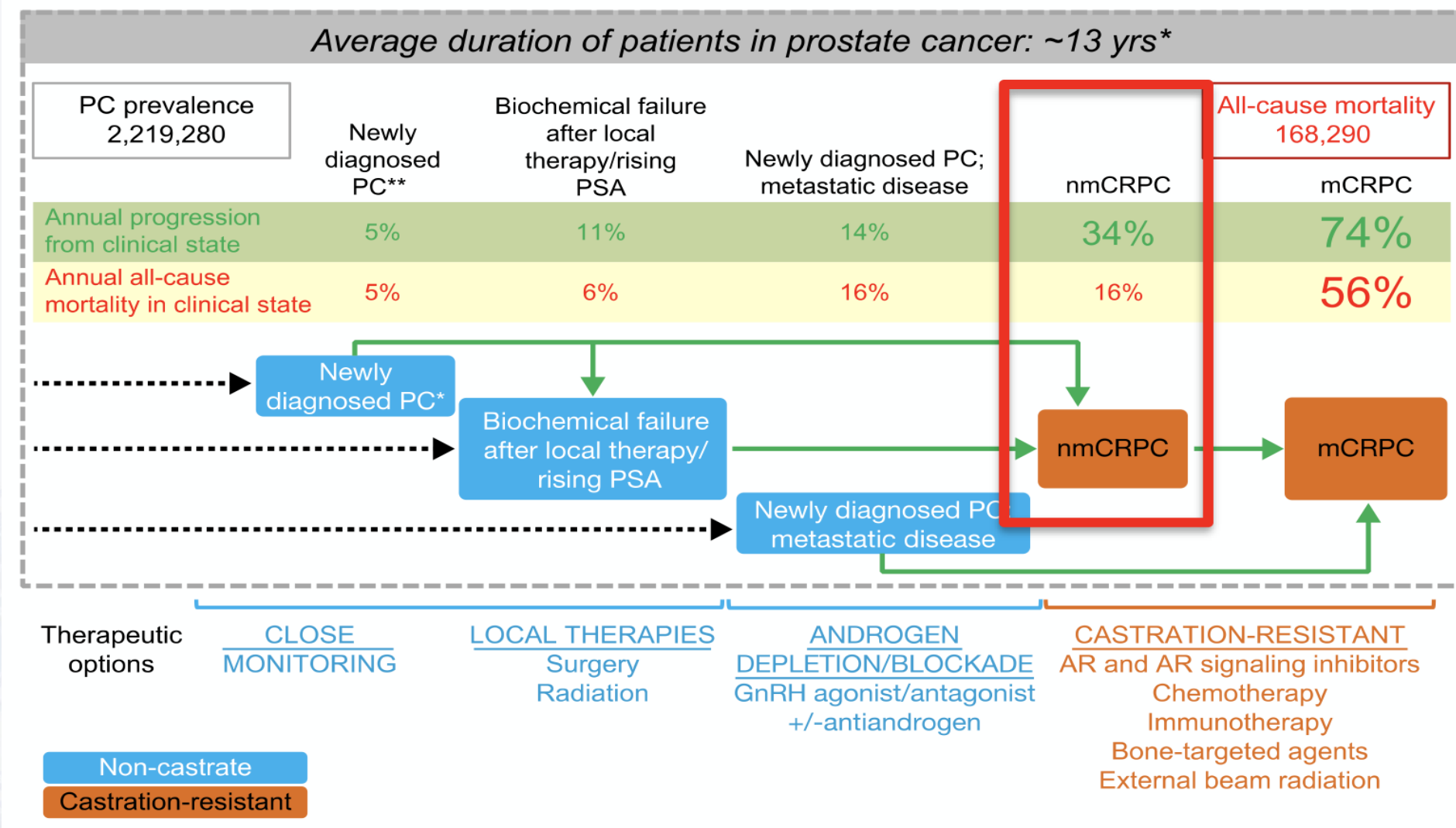
Mira cómo sigue subiendo tu PSA...



Nos vemos en 3 meses

CPRCnm: ¿es frecuente?

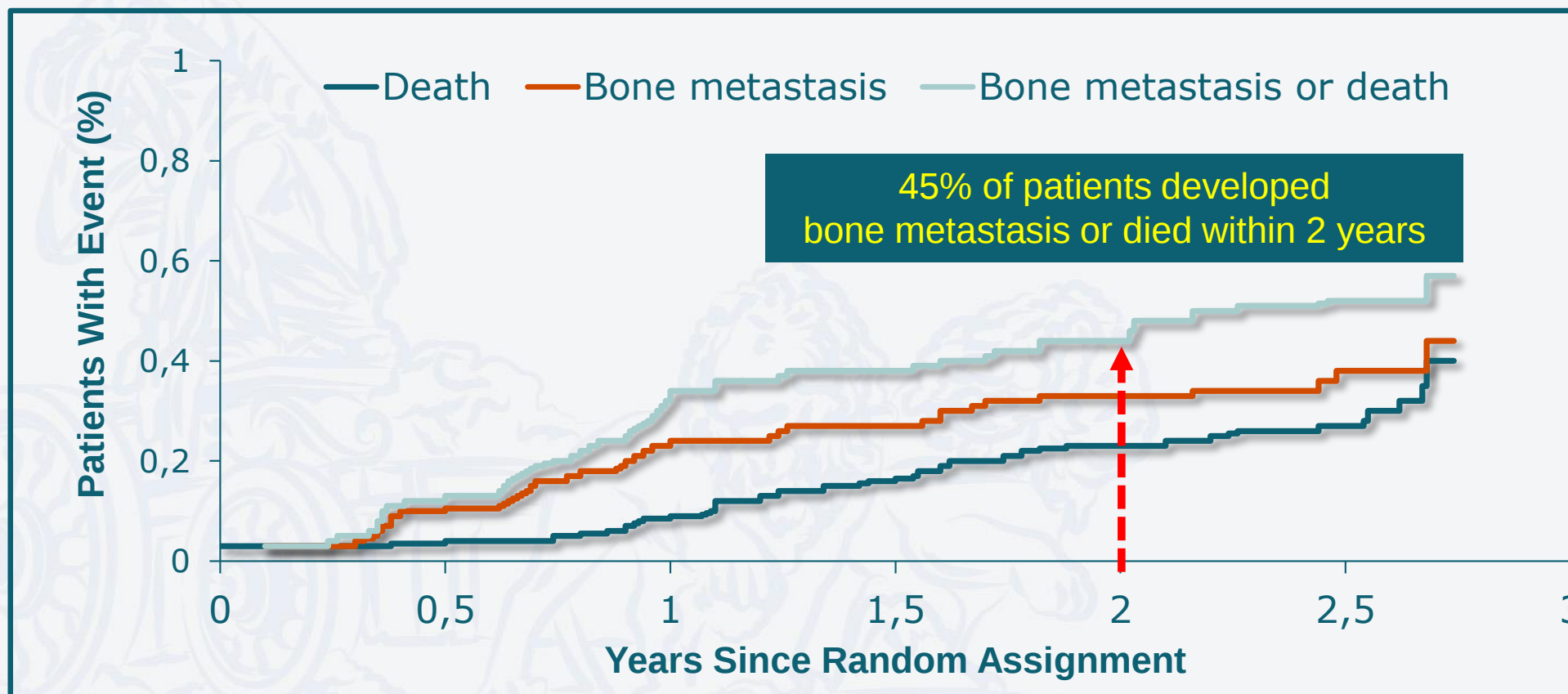
nmCRPC



CPRCnm: ¿es importante?

nmCRPC

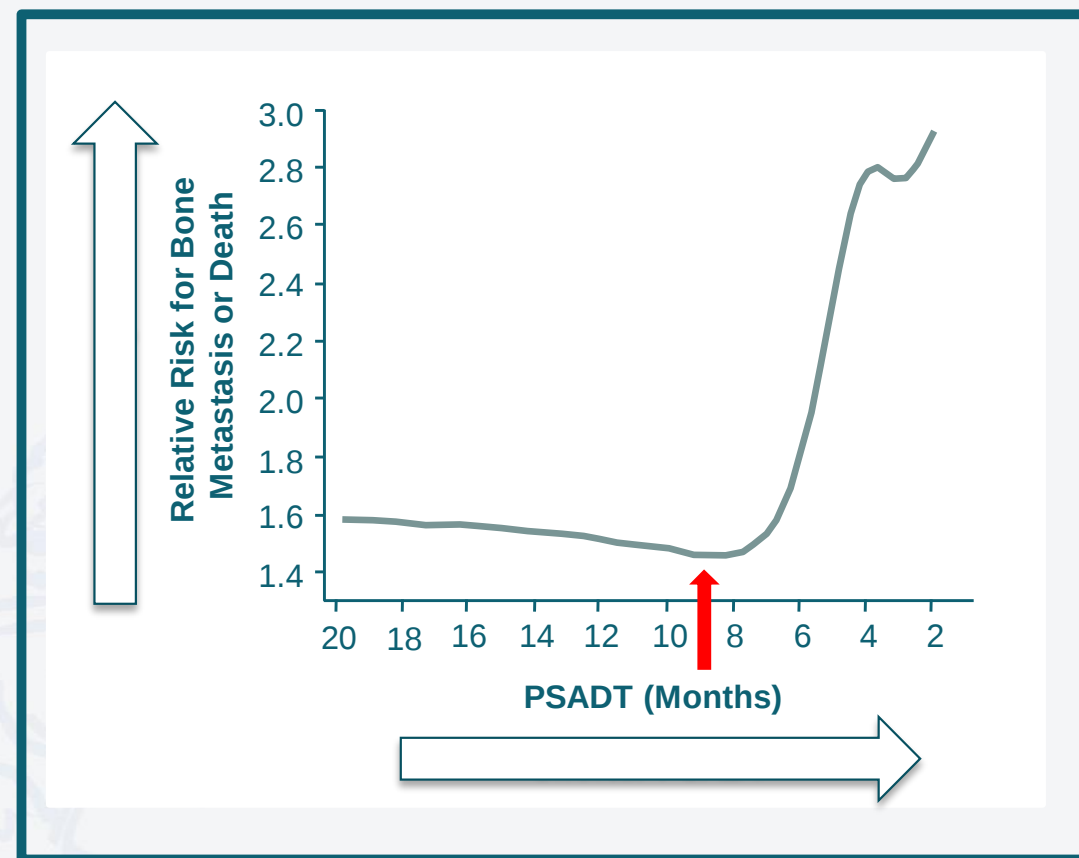
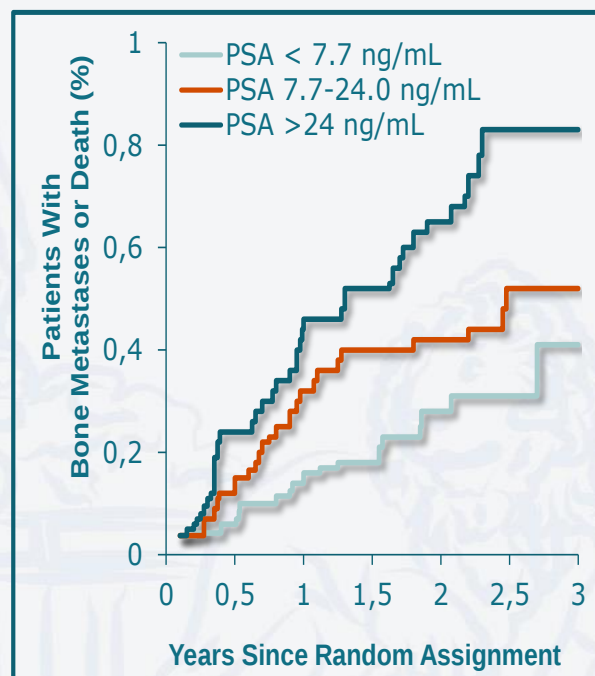
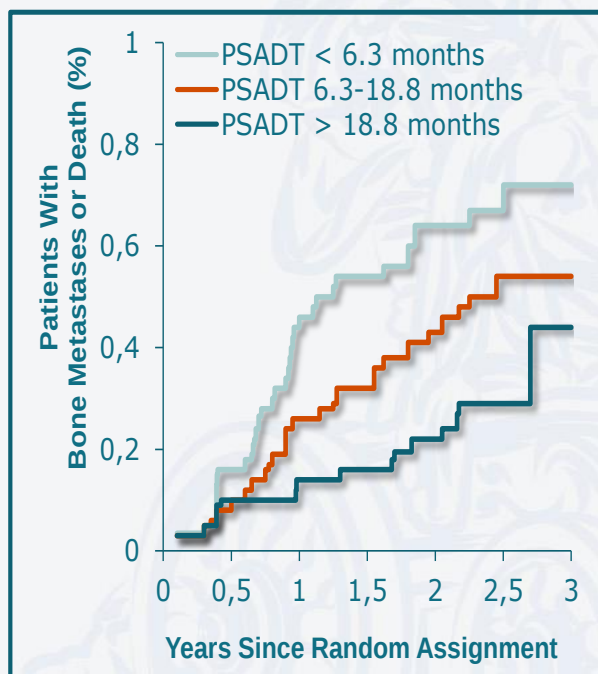
Time to Bone Metastasis or Death in unselected nmCRPC patients



CPRCnm: ¿son todos los pacientes iguales?

nmCRPC

PSADT or absolute PSA level predict bone mets or death



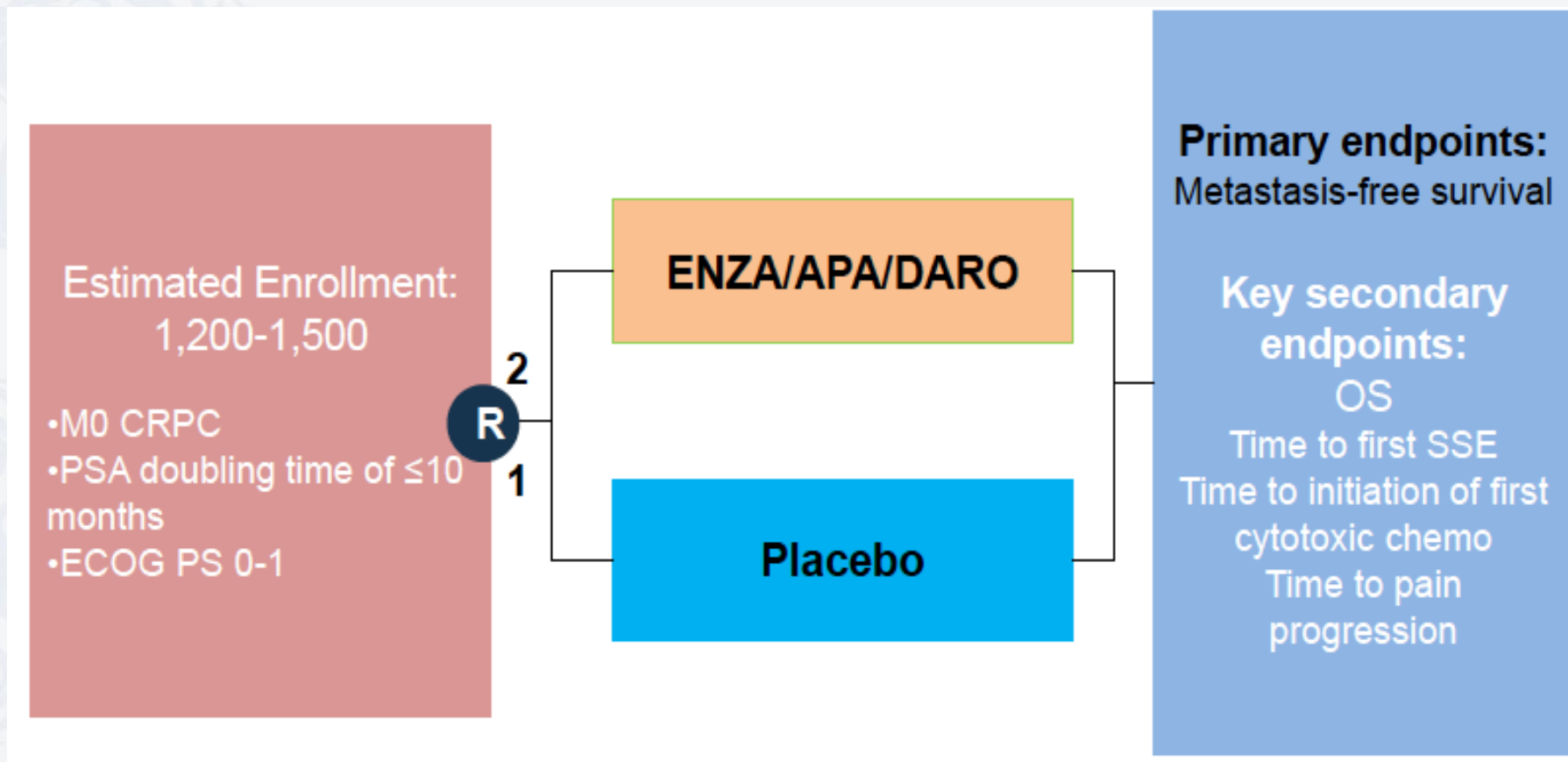
CPRCnm: ¿cuál es la evidencia?

nmCRPC

Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer

Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

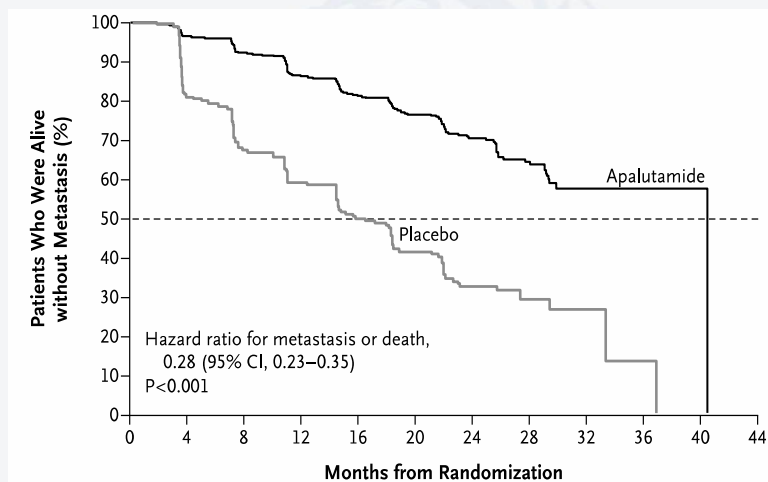
Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer



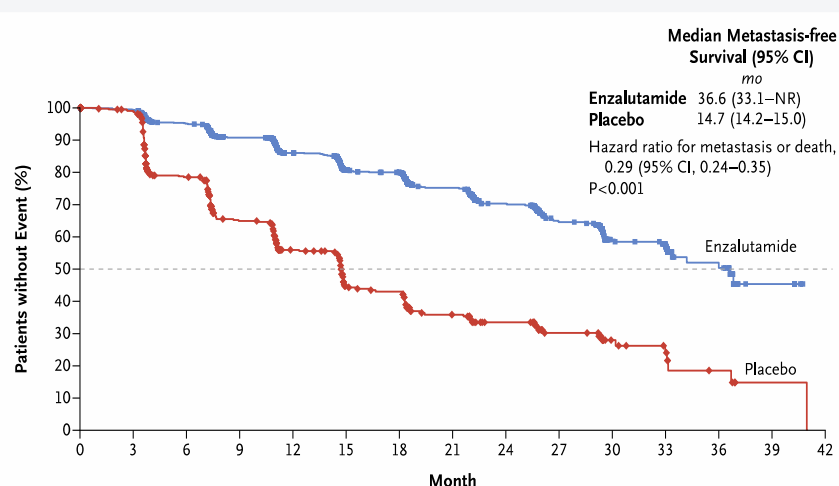
CPRCnm: ¿cuál es la evidencia?

nmCRPC

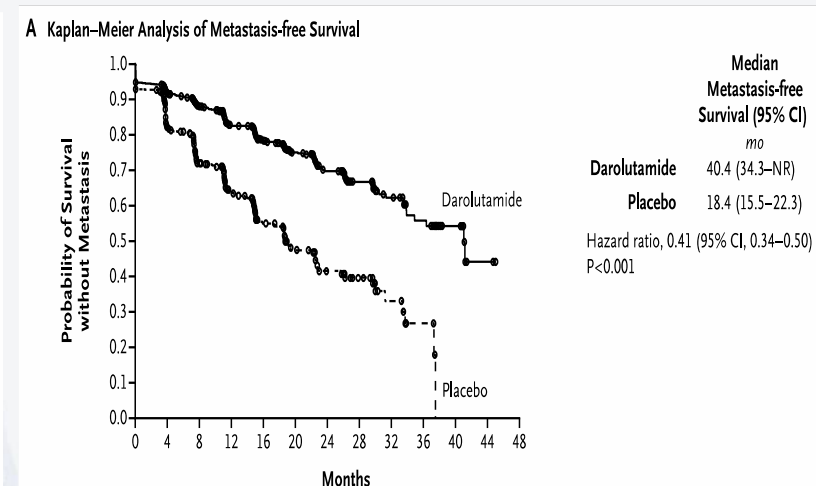
Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer



Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer



Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

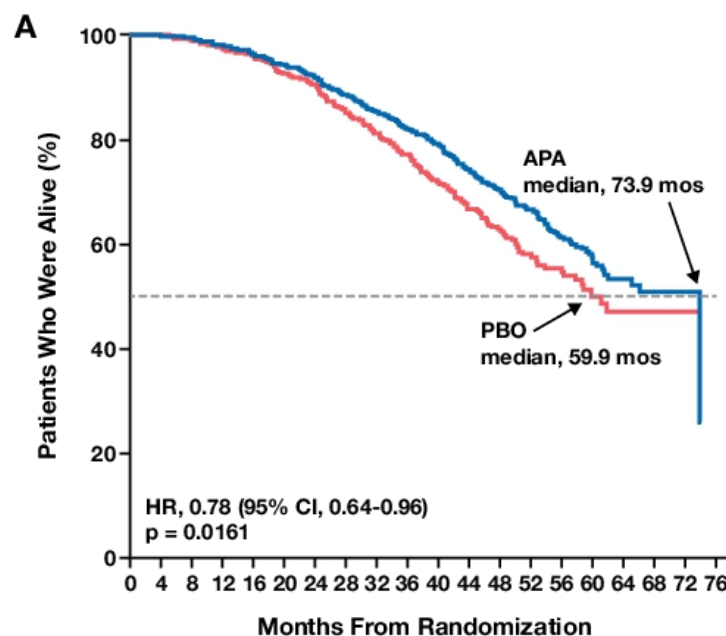


Aumento en la mediana de MFS: 22-24 meses
HR 0.28-0.4

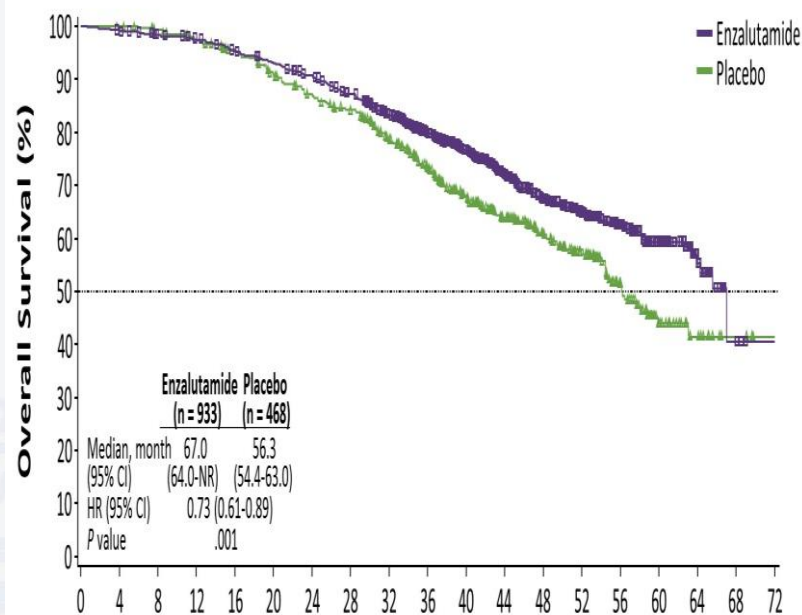
CPRCnm: ¿cuál es la evidencia?

nmCRPC

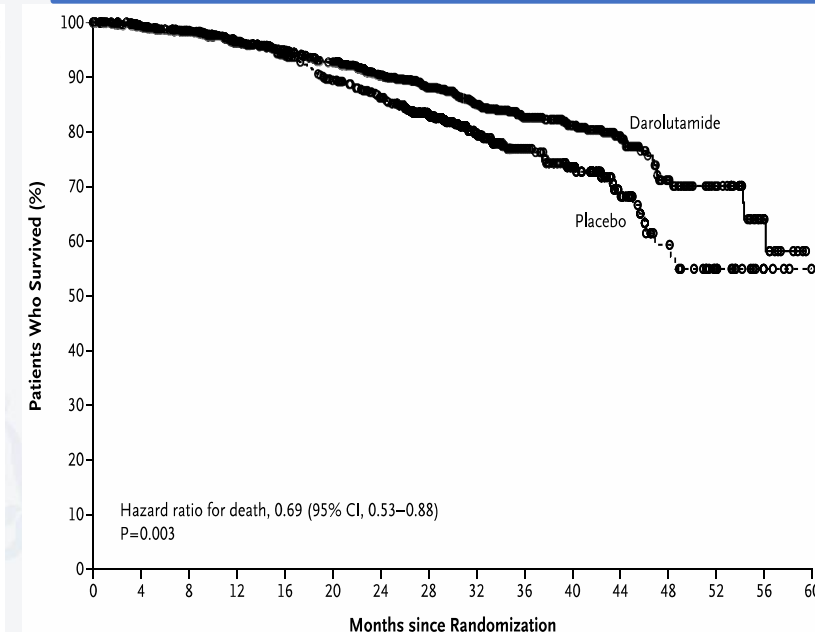
Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer



Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer



Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer



Aumento en la mediana de OS: 11-15 meses
HR 0.69-0.78

CPRCnm: ¿y la toxicidad?

nmCRPC

Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer

Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

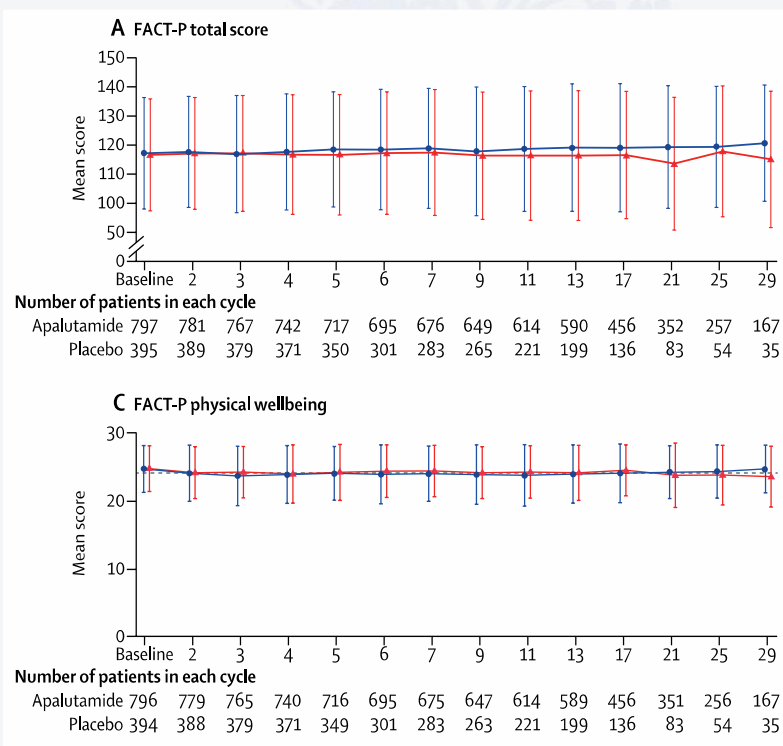
Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer

	SPARTAN ¹		PROSPER ²		ARAMIS ³	
Monitoring schedule ^a	Every 4 weeks		Every 16 weeks		Every 16 weeks	
	APA (n = 803)	PBO (n = 398)	ENZA (n = 930)	PBO (n = 465)	DARO (n = 954)	PBO (n = 554)
Median duration of trial regimen (months)	25.7	11.5	18.4	11.1	14.8	11
Any AEs, n (%)	775 (96.5)	371 (93.2)	808 (87)	360 (77)	794 (83.2)	426 (76.9)
Any serious AEs, n (%)	199 (24.8)	92 (23.1)	226 (24)	85 (18)	237 (24.8)	111 (20.0)
AEs (all grades), %						
Fatigue	30.4	21.1	33.0	14.0	12.1	8.7
Hypertension	24.8	19.8	12.0	5.0	6.6	5.2
Rash	23.8	5.5	NR	NR	2.9	0.9
Falls	15.6	9.0	11.0	4.0	4.2	4.7
Fractures	11.7	6.5	NR	NR	4.2	3.6
Mental impairment disorders	5.1	3.0	5.0	2.0	NR	NR
Seizure	0.2	0	<1	0	0.2	0.2

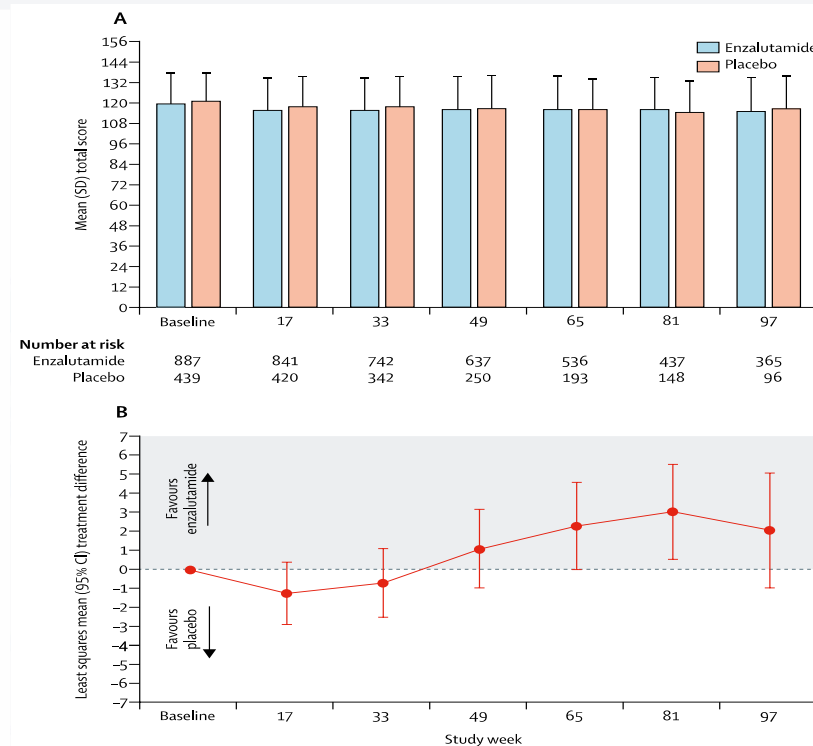
CPRCnm: ¿y la toxicidad?

nmCRPC

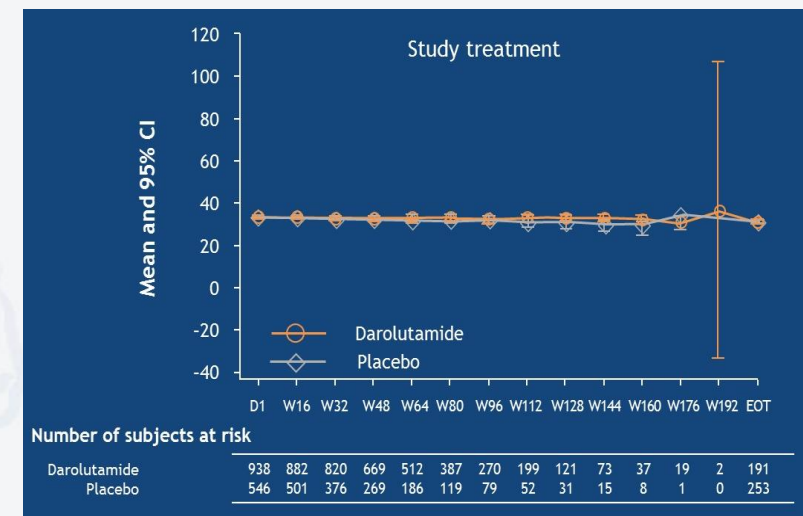
Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial



Impact of darolutamide on pain and quality of life in patients with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer



Entonces... ¿tratamos a todos?

nmCRPC

Impact of age, comorbidity, and PSA doubling time on long-term competing risks for mortality among men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer

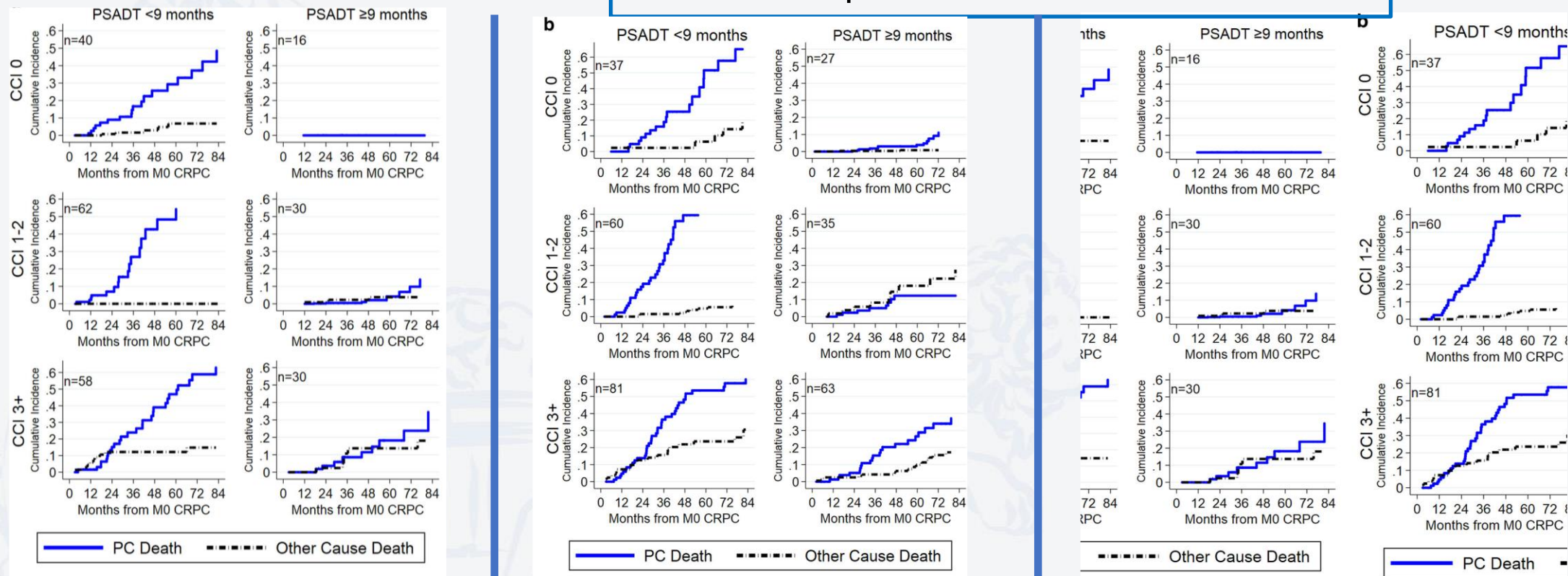
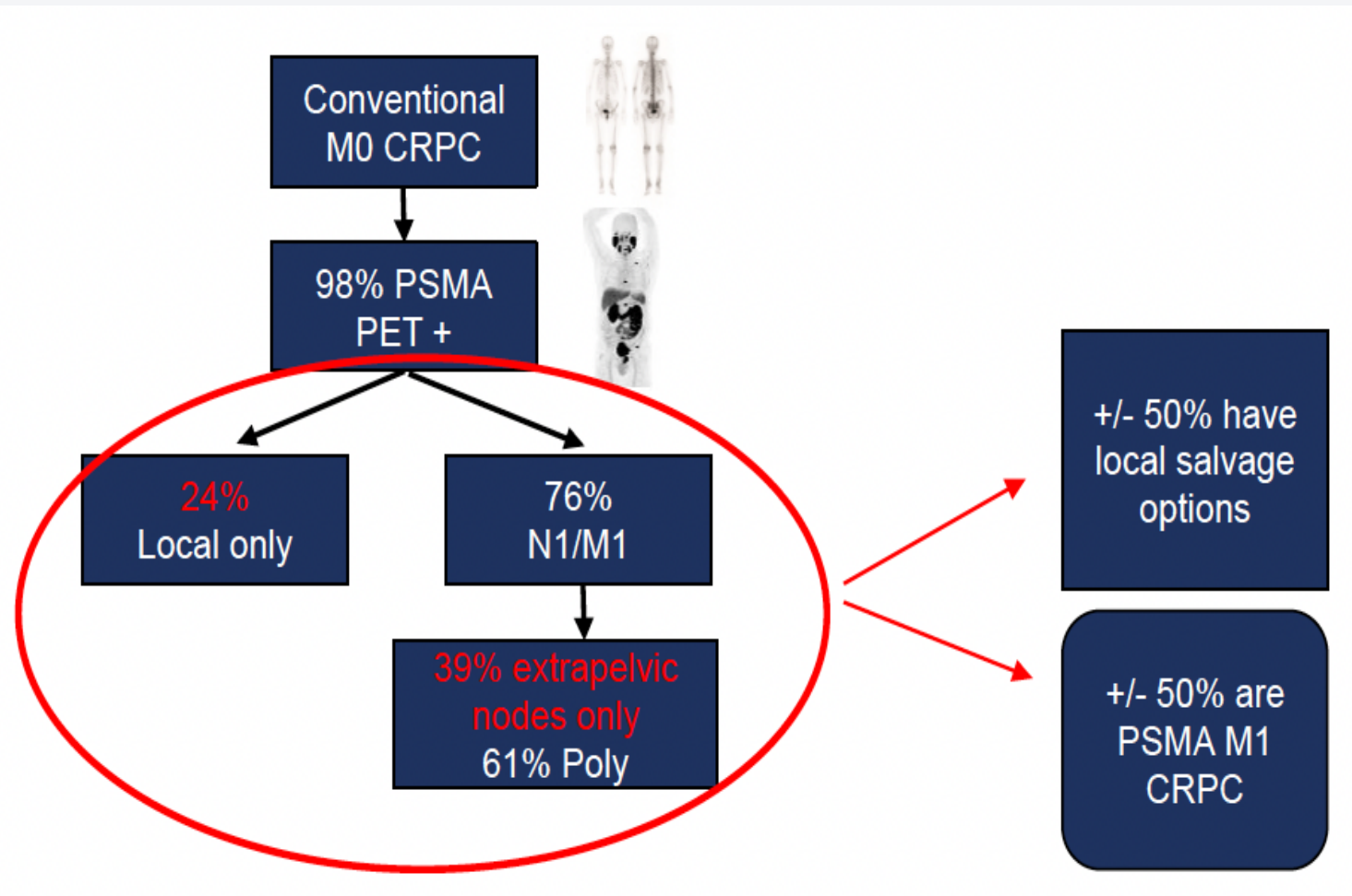
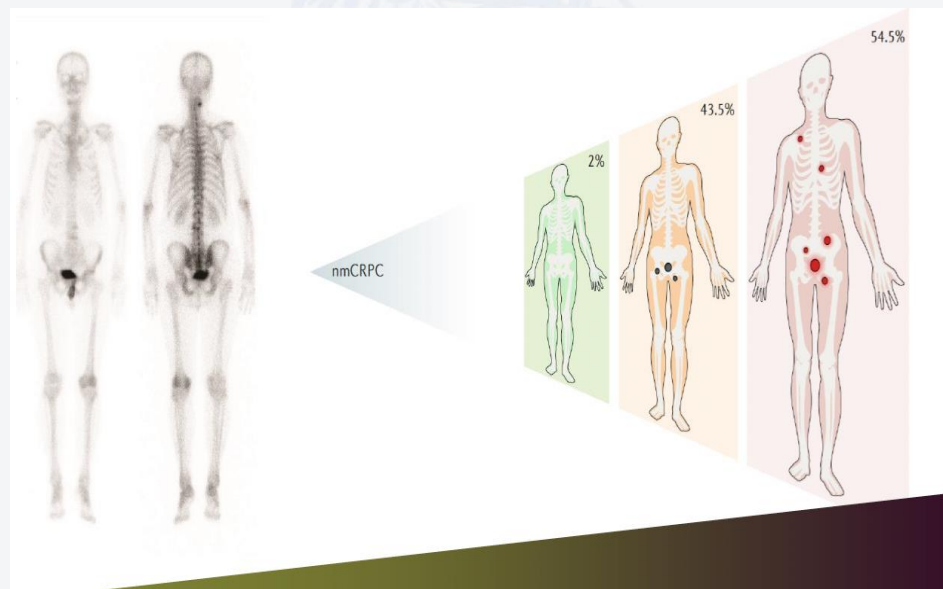


Fig. 1 Cumulative incidence of prostate cancer-specific and other-cause mortality by age, comorbidity, and PSADT for men (a) < 70, (b) 70–79, and (c) ≥ 80 years

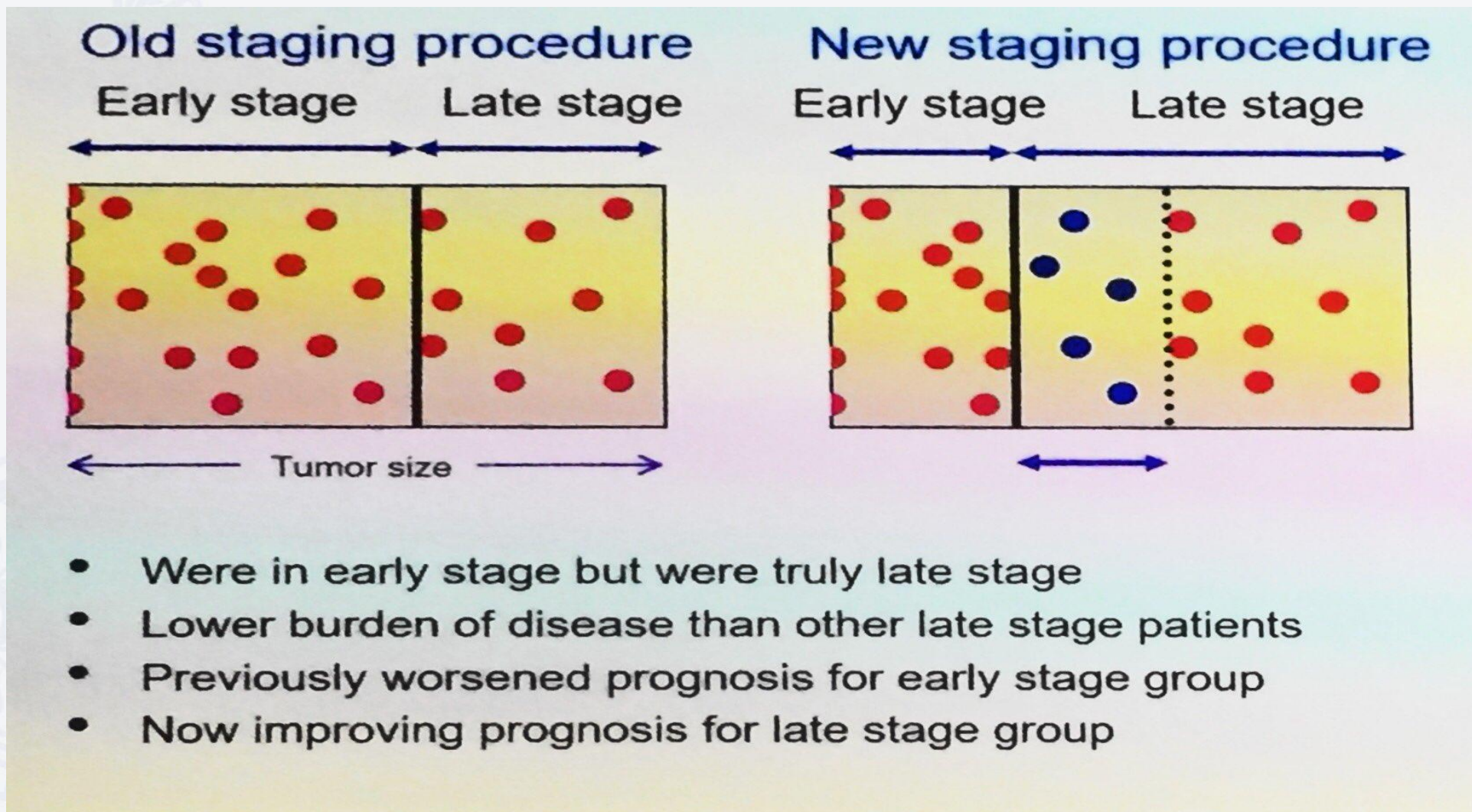
¿Nuevas técnicas de imagen?

nmCRPC



¿Nuevas técnicas de imagen?

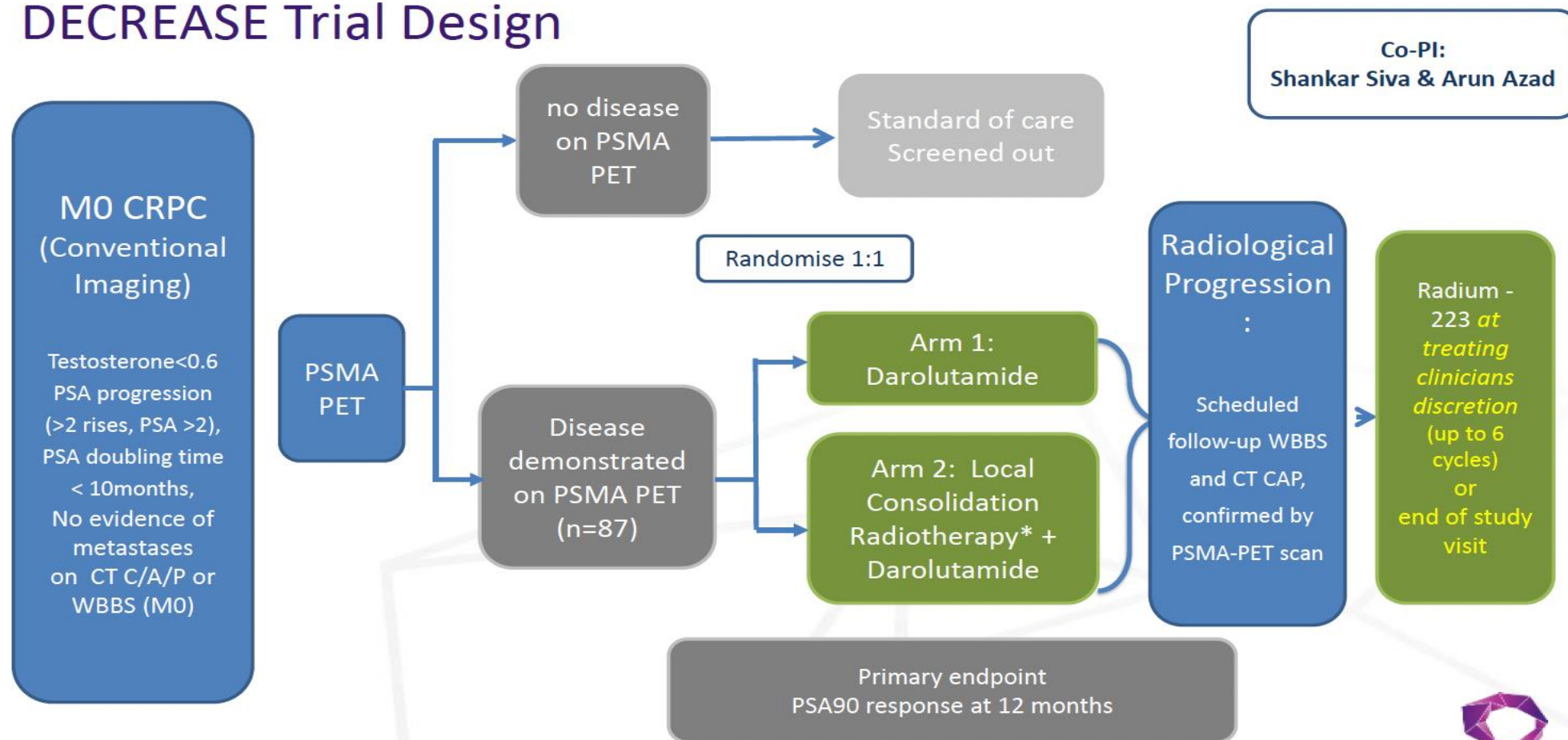
nmCRPC



¿Nuevas técnicas de imagen?

nmCRPC

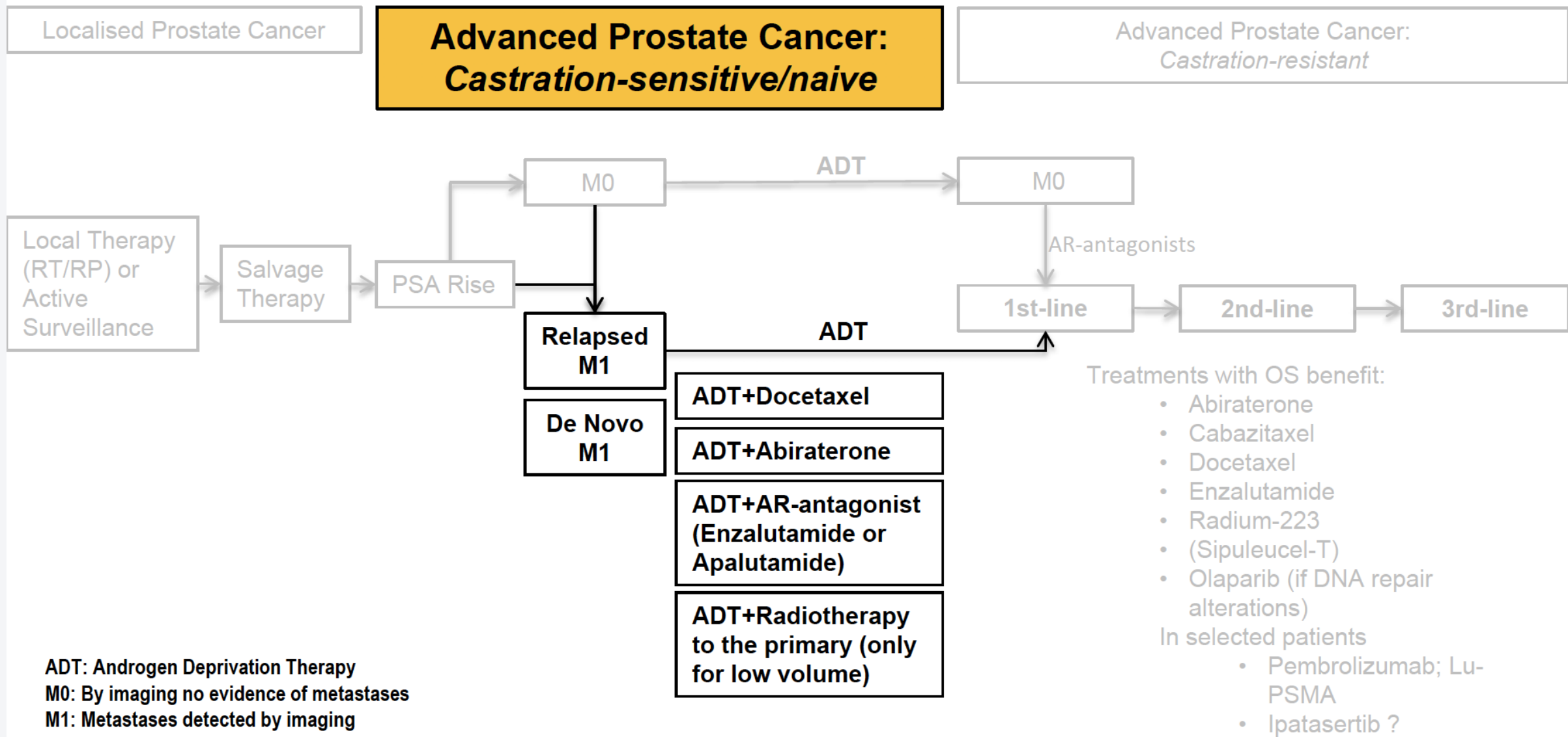
DECREASE Trial Design



* Arm 2 receives 3 months of darolutamide, then repeat PSMA PET and consolidation RT to up to 5 sites

- **TDA EN MONOTERAPIA ES UN TRATAMIENTO SUBÓPTIMO**
- **TDA + NAH** producen:
 - Aumento de supervivencia **global**
 - Aumento de supervivencia **libre de metástasis**
 - Toxicidad manejable
 - Sin impacto negativo en **calidad de vida**
- Selección de pacientes en función de **PSA-DT** y **comorbilidad**
- ¿Papel de las **nuevas técnicas de imagen**?
- ¿Influencia en la **secuencia** terapéutica?

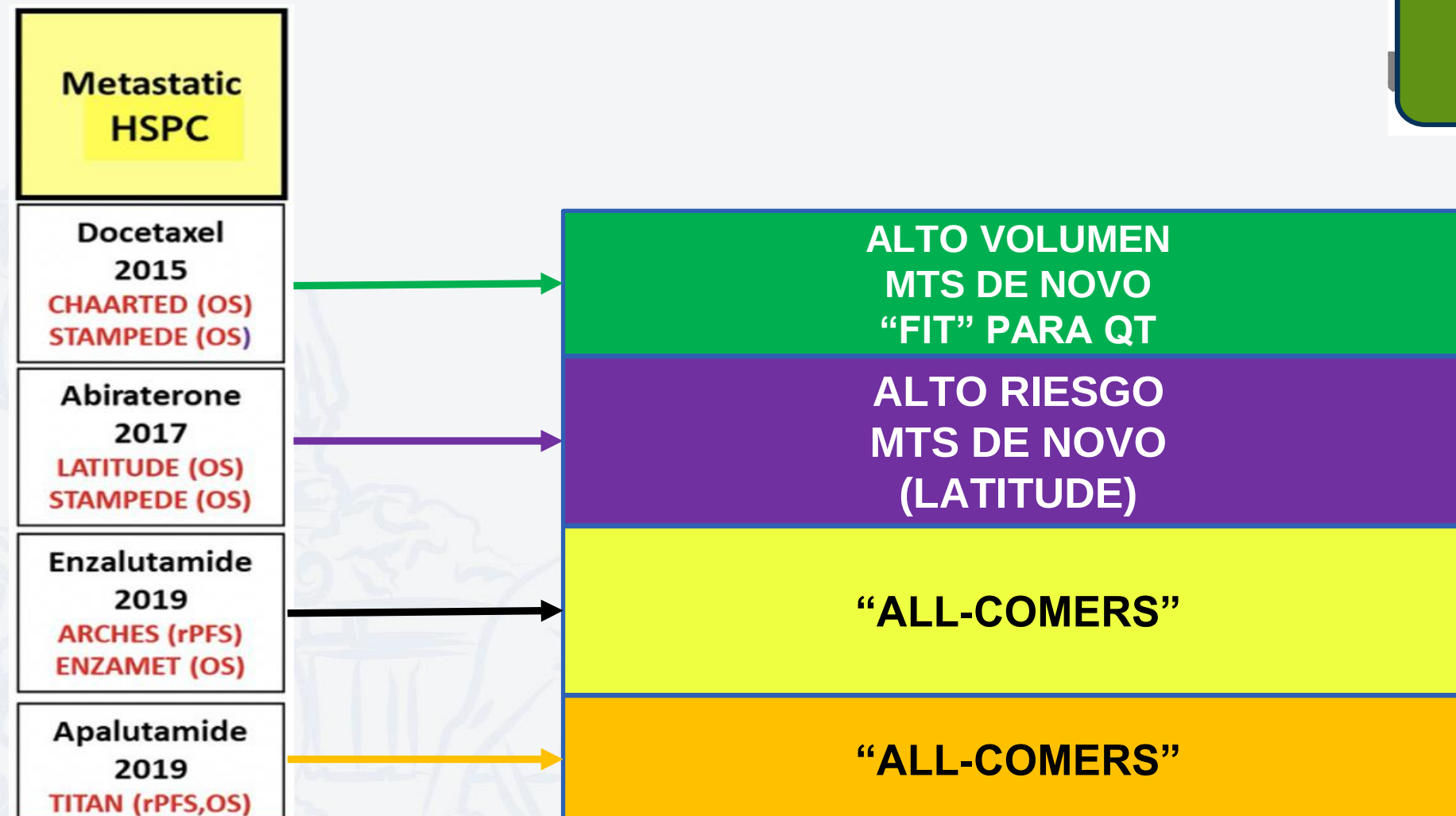
Prostate Cancer: Castration Sensitive (CSPC)





Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC



**Docetaxel
2015**
CHAARTED (OS)
STAMPEDE (OS)

**ALTO VOLUMEN
MTS DE NOVO
"FIT" PARA QT**

★ Newly
diagnosed
mHSPC

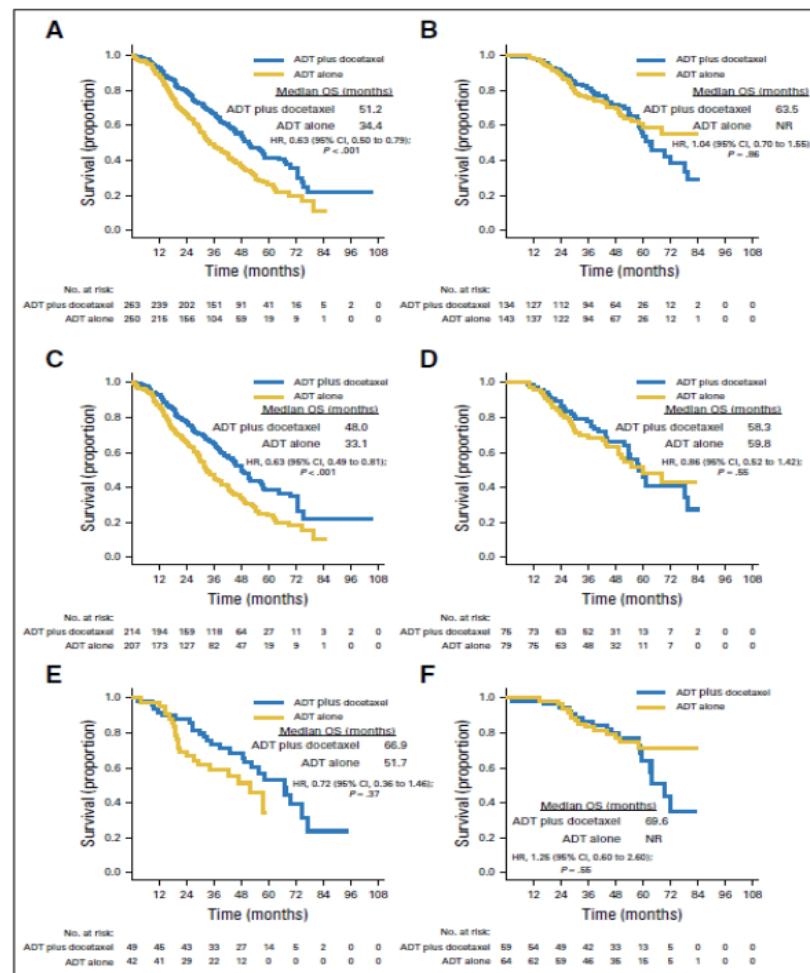
Primary
progressive
mHSPC

HIGH VOLUME (HV) 4,5

At least 1 of 2:

- ≥ 4 bone lesions with
 ≥ 1 beyond the
vertebral bodies/ pelvis
- Visceral metastasis

Subgroup-Analysis



A: High-volume
B: Low-volume

HR: 1.04

→ (0.7-0.1.55)

C: de-novo high-volume
D: de-novo low-volume

E: After local tx high-volume
F: After local tx low-volume

Gravis Eur Urol 2018
Kyriakopoulos JCO 2018

**Abiraterone
2017**
LATITUDE (OS)
STAMPEDE (OS)

ALTO RIESGO MTS DE NOVO (LATITUDE)

★ Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

HIGH RISK (HR)¹

At least 2 of 3:

- ≥ 3 bone lesions
- Visceral metastasis
- Gleason score ≥ 8

Inclusion Criteria

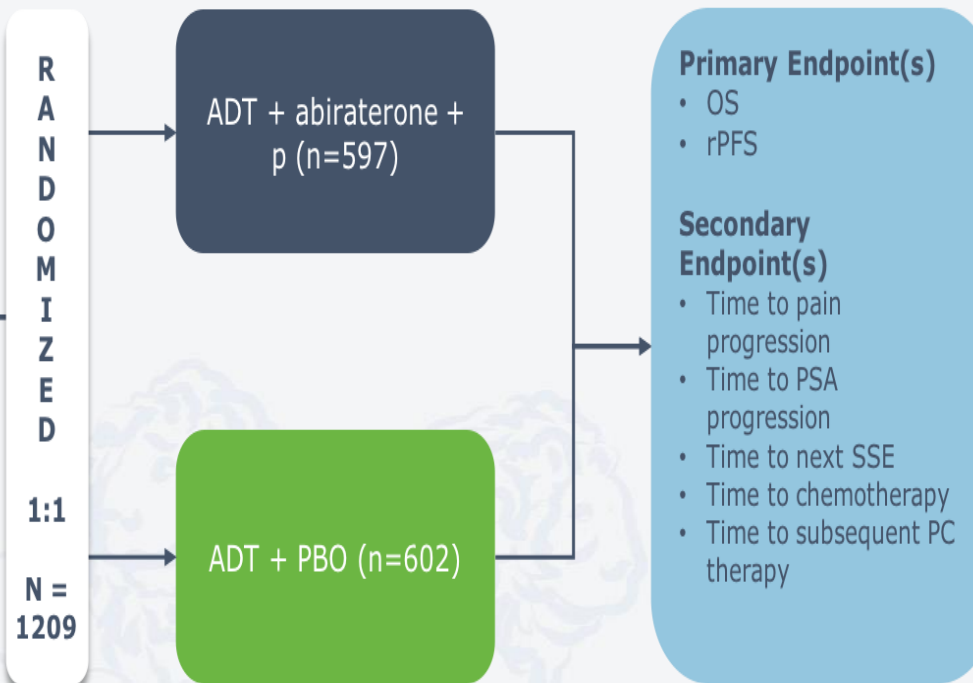
- Newly diagnosed adults with high-risk mHSPC
- ≤ 3 months of ADT with or w/o concurrent antiandrogens prior to C1D1

Meets at least 2 of 3 high-risk criteria

- Gleason score of ≥ 8
- Presence of ≥ 3 lesions on bone scan
- Presence of measurable visceral lesion

Stratification factors

- Presence of visceral disease (yes/no)
- ECOG (0, 1 vs. 2)



Treatment until disease progression,
withdrawal of consent, or occurrence of
unacceptable toxicity^a

Apalutamide
2019
TITAN (rPFS,OS)

"ALL-COMERS"



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

"All-comer" patient population

Key Eligibility Criteria

Castration sensitive
Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan
ECOG PS 0 or 1

On-Study Requirement

Continuous ADT

Permitted

Prior docetaxel
ADT ≤ 6 mo for mCSPC or ≤ 3 yr for local disease
Local treatment completed ≥ 1 yr prior

Stratifications

Gleason score at diagnosis (≤ 7 vs ≥ 8)
Region (NA and EU vs all other countries)
Prior docetaxel (yes vs no)

Apalutamide
2019
TITAN (rPFS, OS)

"ALL-COMERS"



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

"All-comer" patient population

Key Eligibility Criteria

Castration sensitive
Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan
ECOG PS 0 or 1

On-Study Requirement

Continuous ADT

Permitted

Prior docetaxel
ADT ≤ 6 mo for mCSPC or ≤ 3 yr for local disease
Local treatment completed ≥ 1 yr prior

Stratifications

Gleason score at diagnosis (≤ 7 vs ≥ 8)
Region (NA and EU vs all other countries)
Prior docetaxel (yes vs no)

Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan

Apalutamide
2019
TITAN (rPFS,OS)

"ALL-COMERS"



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

"All-comer" patient population

Key Eligibility Criteria

Castration sensitive
Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan
ECOG PS 0 or 1

On-Study Requirement

Continuous ADT

Permitted

Prior docetaxel
ADT ≤ 6 mo for mCSPC or ≤ 3 yr for local disease
Local treatment completed ≥ 1 yr prior

Stratifications

Gleason score at diagnosis (≤ 7 vs ≥ 8)
Region (NA and EU vs all other countries)
Prior docetaxel (yes vs no)

Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan

ADT ≤ 6 mo for mCSPC or ≤ 3 yr for local disease
Local treatment completed ≥ 1 yr prior

Apalutamide
2019
TITAN (rPFS,OS)

"ALL-COMERS"



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

"All-comer" patient population

Key Eligibility Criteria

Castration sensitive
Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan
ECOG PS 0 or 1

On-Study Requirement

Continuous ADT

Permitted

Prior docetaxel
ADT ≤ 6 mo for mCSPC or ≤ 3 yr for local disease
Local treatment completed ≥ 1 yr prior

Stratifications

Gleason score at diagnosis (≤ 7 vs ≥ 8)
Region (NA and EU vs all other countries)
Prior docetaxel (yes vs no)

Distant metastatic disease by ≥ 1 lesion
on bone scan

ADT ≤ 6 mo for mCSPC or ≤ 3 yr for local disease
Local treatment completed ≥ 1 yr prior

Permitted
Prior docetaxel

FACTORES A TENER EN CUENTA



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

BENEFICIO CLÍNICO

Impacto en rPFS – OS, datos de QoL

ENFERMEDAD

Criterios de volumen – riesgo, forma de presentación

PACIENTE

Comorbilidades, esperanza de vida, preferencias del paciente

FÁRMACO

Toxicidad, accesibilidad

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Erleada® (apalutamida) para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPSHm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TPA) en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.

El GCPT considera que la valoración de la susceptibilidad o no para recibir docetaxel exige una evaluación clínica del paciente que debe ser realizada por el oncólogo médico, o contar con su participación en un entorno multidisciplinar. A título orientativo, las características clínicas fundamentales para que un paciente no sea susceptible de recibir docetaxel serían:

- *Edad mayor de 75 años, por la menor eliminación y la mayor probabilidad de reacciones adversas (41,42).*
- *Pacientes ancianos con valoración geriátrica oncológica G8 de 14 puntos o menos y evaluación geriátrica de fragilidad que desaconseje el uso de quimioterapia citotóxica (43,44).*

Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico

IPT, 4/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

- *Presencia de contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm³ o insuficiencia hepática grave (26).*
- *PS 2 o mayor (30).*
- *Presencia de comorbilidades que desaconsejen el uso de docetaxel, tales como problemas de coagulación, trombocitopenia < 100.000 plaquetas/mm³ enfermedad cardíaca activa en los últimos 6 meses (angina, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca sintomática), neuropatía periférica de grado 2 o superior, aclaramiento de creatinina (30).*



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Erleada® (apalutamida) para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPSHm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TPA) en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.

El GCPT considera que la valoración de la susceptibilidad o no para recibir docetaxel exige una evaluación clínica del paciente que debe ser realizada por el oncólogo médico, o contar con su participación en un entorno multidisciplinar. A título orientativo, las características clínicas fundamentales para que un paciente no sea susceptible de recibir docetaxel serían:

- *Edad mayor de 75 años, por la menor eliminación y la mayor probabilidad de reacciones adversas (41,42).*
- *Pacientes ancianos con valoración geriátrica oncológica G8 de 14 puntos o menos y evaluación geriátrica de fragilidad que desaconseje el uso de quimioterapia citotóxica (43,44).*

Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico

IPT, 4/2021. V1

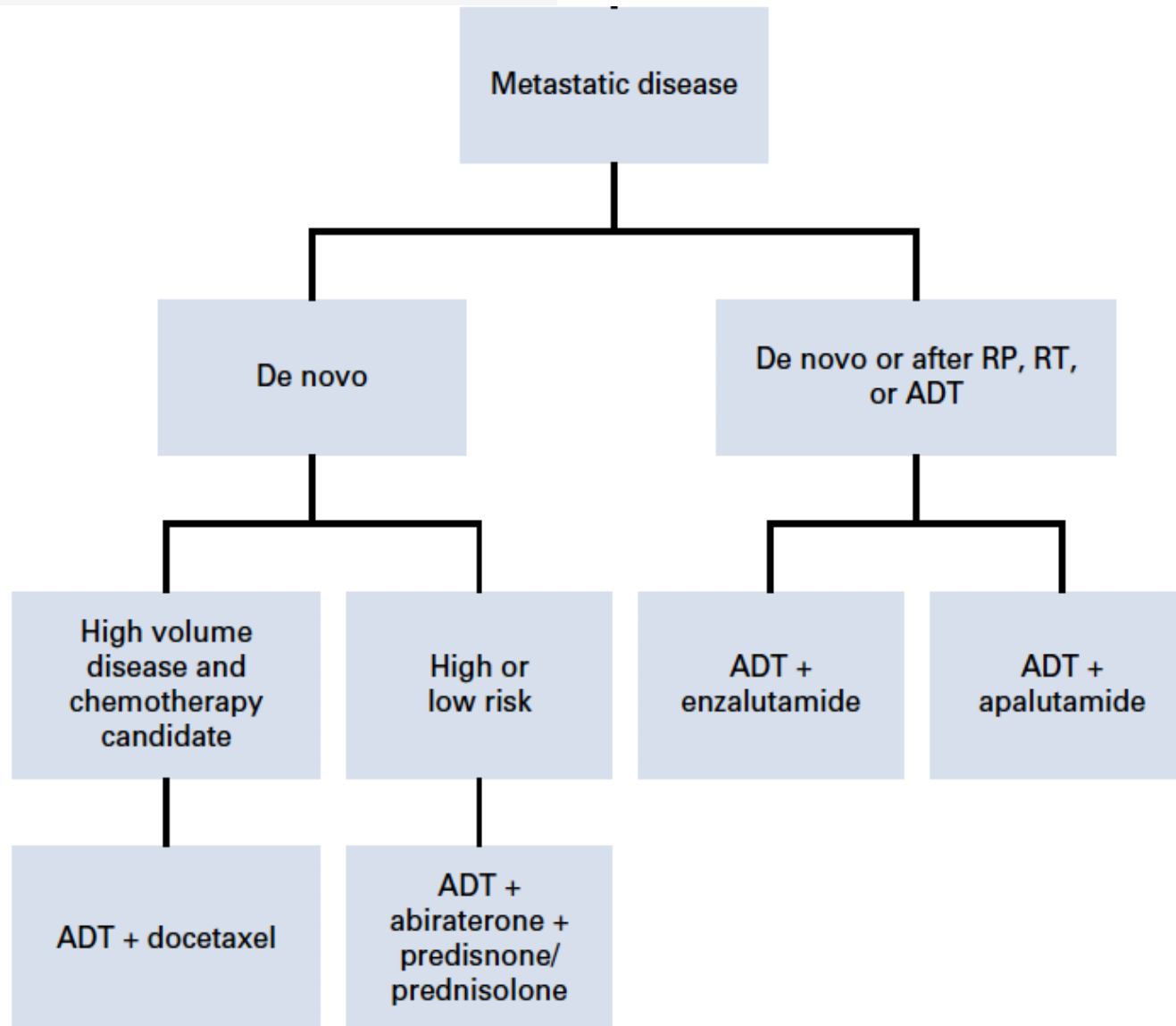
Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

- *Presencia de contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm³ o insuficiencia hepática grave (26).*
- *PS 2 o mayor (30).*
- *Presencia de comorbilidades que desaconsejen el uso de docetaxel, tales como problemas de coagulación, trombocitopenia < 100.000 plaquetas/mm³ enfermedad cardíaca activa en los últimos 6 meses (angina, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca sintomática), neuropatía periférica de grado 2 o superior, aclaramiento de creatinina (30).*



Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC



CLINICAL QUESTION 1

What are the standard initial treatment options for metastatic noncastrate prostate cancer?

Recommendation 1

Recommendation 1.0. Docetaxel, abiraterone, enzalutamide, or apalutamide, each when administered with ADT, represent four separate SOC for noncastrate metastatic prostate cancer. The use of any of these agents in any particular combination or in any particular series cannot yet be recommended (Type: evidence-based, benefits-harms ratio unknown; Evidence quality: no evidence available; Strength of recommendation: strong).

ADT Plus Docetaxel³

Recommendation 1.1. For men with metastatic noncastrate prostate cancer with HVD as defined per CHAARTED⁷ who are candidates for treatment with chemotherapy, the addition of docetaxel to ADT should be offered (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with HVD).

Recommendation 1.2. For patients with low-volume metastatic disease (LVD) as defined per CHAARTED⁷ who are candidates for chemotherapy, docetaxel plus ADT should not be offered (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with LVD).

CPHSm: CONCLUSIONES

★
Newly
diagnosed
mHSPC

Primary
progressive
mHSPC

- **TDA EN MONOTERAPIA ES UN TRATAMIENTO SUBÓPTIMO**
- **Diferentes *opciones* (y poblaciones) en combinación con TDA:**
 - TDA + Docetaxel
 - TDA + Abiraterona
 - TDA + Apalutamida
 - TDA + Enzalutamida
- **Espectro más amplio de pacientes para Apalutamida / Enzalutamida**
- ¿Seleccionar sólo por “**fitness**” para quimioterapia?
- ¿Papel de **tripletes** en un futuro cercano?

XXIV

SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2022”

Muchas gracias por su atención



Álvaro Pinto Marín

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ, Madrid

alvaro.pinto@salud.madrid.org

 [@dralvaropinto](https://twitter.com/dralvaropinto)

