



# CANCER DE PROSTATA HORMONO SENSIBLE MESTASTASICO. EVIDENCIA Y FUTURO

---

DR. JOSÉ MANUEL CARMONA SOTO

JEFE DE SERVICIO DEL COMPLEJO HOSPITALRIO LLERENA ZAFRA

# INTRODUCCION Y DEFINICION

---

- Cancer de próstata con metástasis en fase de hormonosensibilidad
- Ca de próstata Mtx puede tener dos presentaciones:
- DE NOVO:** Metástasis ya están presentes en el momento de ser diagnosticado (5%)
- RECURRENTE:** Progresión de un estadio localizado o localmente avanzado, que ha sido tratado con intención curativa con cirugía o radioterapia

# ESCENARIOS CLINICOS

---

- ❑ Distintos comportamientos = distintos enfoques terapeuticos
- ❑ Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la presentación de las metástasis, así como el volumen/carga tumoral.
- ❑ 4 ESCENARIOS

# ESCENARIOS CLINICOS

---

1. RECURRENTE BAJO RIESGO
2. RECURRENTE ALTO RIESGO
3. DE NOVO OLIGOMETASTASICO
4. DE NOVO POLIMETASTASICO

# RECURRENTE BAJO RIESGO

---

- Progresión a un tratamiento de intención curativa con bajo riesgo por el número de metástasis
- Alto riesgo de progresión al diagnóstico (TR sospechoso, PSA muy elevado, ISUP 4 ó 5, número alto de cilindros positivos...)
- Seguimiento estrecho, por lo que diagnóstico Mtx temprano

# RECURRENTE ALTO RIESGO

---

- Progresa a un tratamiento de intención curativa y que presenta un número alto de metástasis óseas y/o viscerales
- Evolución rápida después del tratamiento del tumor primario.

# DE NOVO OLIGOMETASTASICO

---

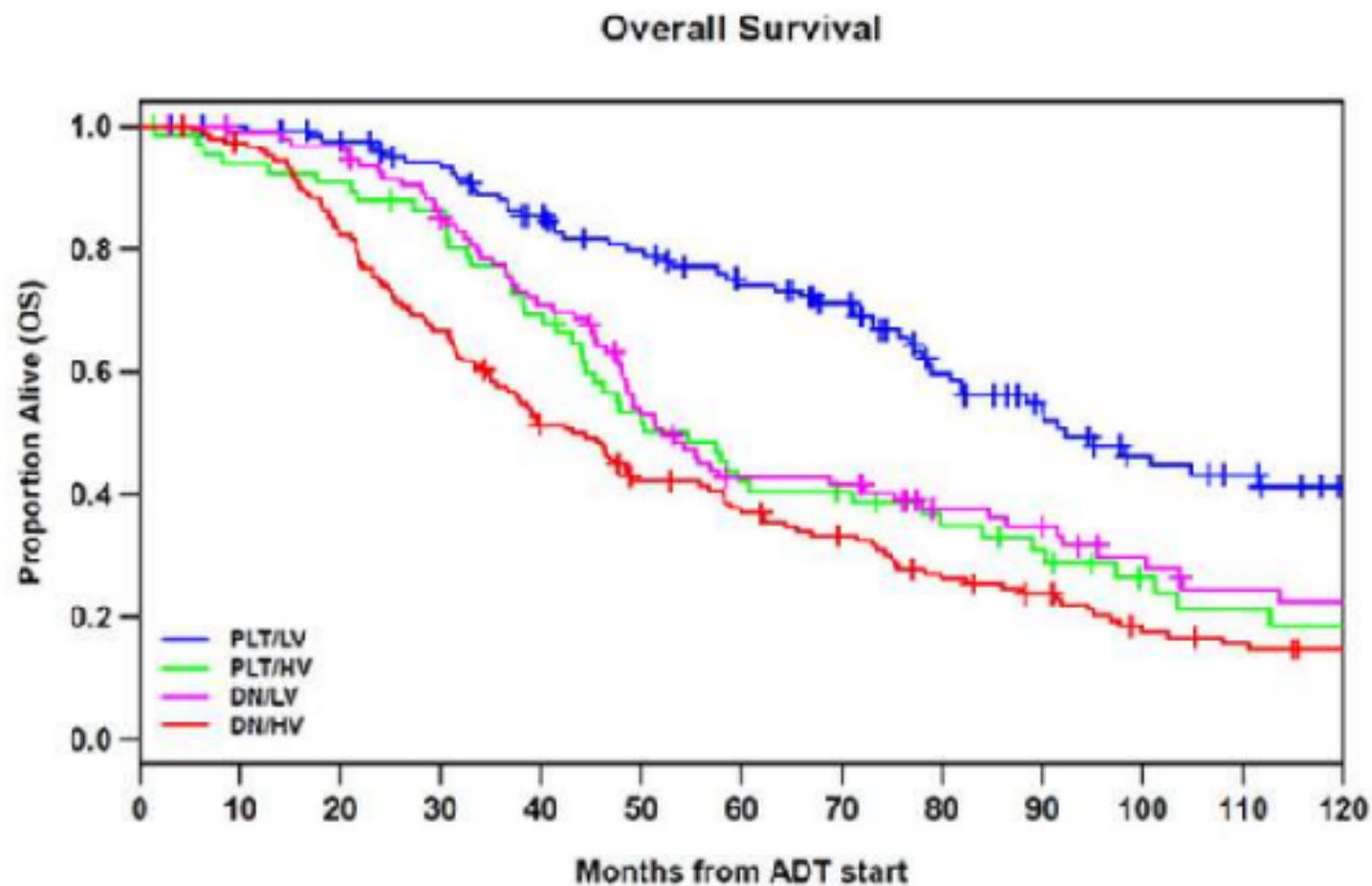
- Diagnostico primario con menos de 5 Mtx
- Se puede asociar tratamiento RT de las Mtx o Tto contra el receptor androgenico

# DE NOVO POLIMETASTASICO

---

- Gran carga metastásica
- Contexto clínico desfavorable
- Diagnostico por complicaciones de las Mtx





*Figura 1. Supervivencia global segun los 4 grupos descritos por Francini et al.<sup>1</sup>*

# Opciones terapéuticas farmacológicas actuales de combinación

---

- Quimiohormonoterapia
- TDA + Acetato de Abiraterona
- TDA + Apalutamida
- TDA + Enzalutamida

# QUIMIOHOMONOTERAPIA

## E3805 – CHAARTED Treatment

### Stratification

#### Extent of Mets

-High vs Low

#### Age

≥70 vs < 70yo

#### ECOG PS

- 0-1 vs 2

#### CAB > 30 days

-Yes vs No

#### SRE Prevention

-Yes vs No

#### Prior Adjuvant ADT

≤12 vs > 12

months



- ADT allowed up to 120 days prior to randomization.
- Intermittent ADT dosing was not allowed
- Standard dexamethasone premedication but no daily prednisone

# CHARTEED

---

- Mediana de seguimiento de 28,9 meses, los pacientes del grupo de Docetaxel presentaron una mediana de supervivencia de 57 meses frente a los 44 meses del grupo control.
- Disminución del riesgo relativo de muerte del 39% en el grupo de tratamiento con Docetaxel.
- **No** en los pacientes con progresión a terapia curativa, solo en metástasis de novo.
- **No** en los pacientes de bajo volumen,
- Un reciente meta-análisis de 4 estudios utilizando docetaxel en este escenario demuestra el beneficio de la asociación terapéutica cifrando en un 9% la mejoría absoluta de supervivencia a 4 años

# TDA + Acetato de Abiraterona



# LATTITUDE

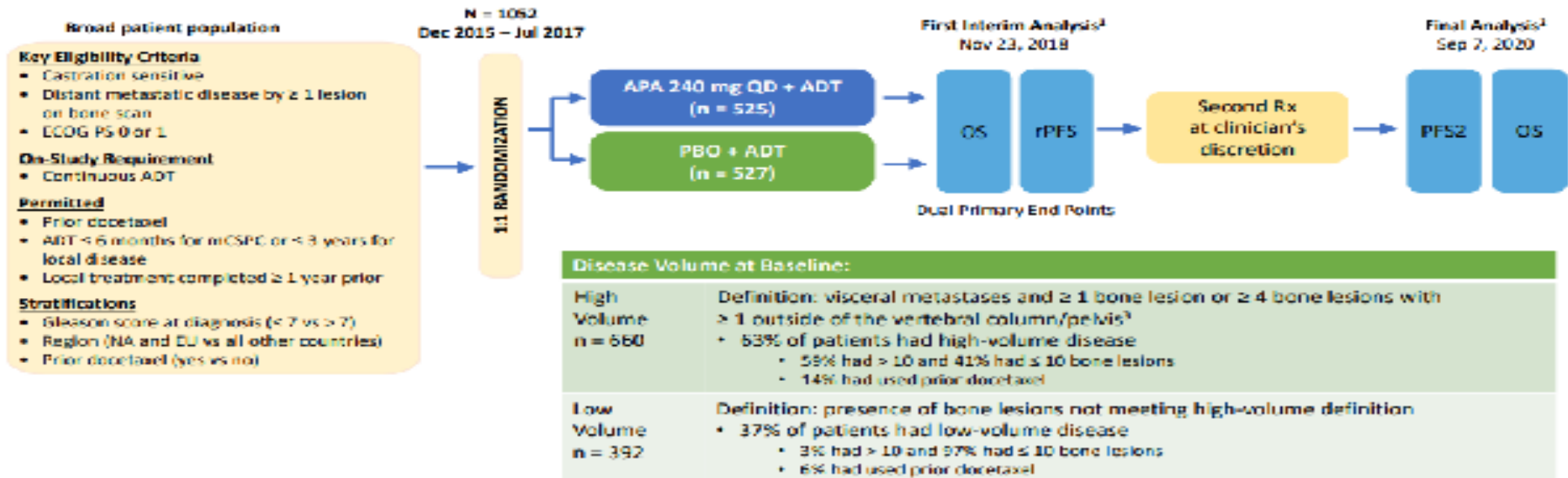
---

- CPHSm de debut metastásico de alto riesgo
- 53 meses de seguimiento,
- Incremento de supervivencia que alcanzó 53 meses para el grupo de combinación frente a 36 meses con placebo (HR=0.66).
- La supervivencia libre de progresión radiológica demostró una diferencia significativa de 18 meses a favor de abiraterona/prednisona.
- Ambos objetivos fueron visibles en **todos** los subgrupos, incluido el grupo de metástasis viscerales.
- Brazo G del estudio STAMPEDE
- Criterio de riesgo (bajo y alto) según esquema LATITUDE demuestra beneficio significativo en supervivencia en ambos grupos (HR de 0.66 y 0.54, respectivamente)

# TDA + Apalutamida

**EAU21** | VIRTUAL  
8-12 July

## TITAN Study Design



1. Chi KN, et al. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1412-1421. 2. Chi KN, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):3693-3701. 3. Adapted from the definition used in the CHARTER study [Chi KN, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):3693-3701].  
 ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamide; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EU, Europe; NA, North America; NA, North America; OS, overall survival; PBO, placebo; PFS2, second progression-free survival; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival.

# TITAN

---

- CPHSM: Al menos una lesión ósea con o sin afectación visceral y/o ganglionar
- ECOG-PS 0 -1 + Docetaxel previo si/no (máximo 6 ciclos), TDA previa (menos de 6 meses) o con tratamiento con intención curativa en los tres años anteriores a la aleatorización (18% ).
- OBJETIVOS COPRIMARIOS: SG T SLPR
- OBJETIVOS SECUNDARIOS: el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia, tiempo hasta empeoramiento del dolor, tiempo hasta iniciar tratamiento crónico con opioides y tiempo hasta la aparición de algún evento relacionado con el esqueleto (ERE).
- Otros objetivos secundarios destacables como PFS2 o tiempo hasta CPRCm



# TITAN

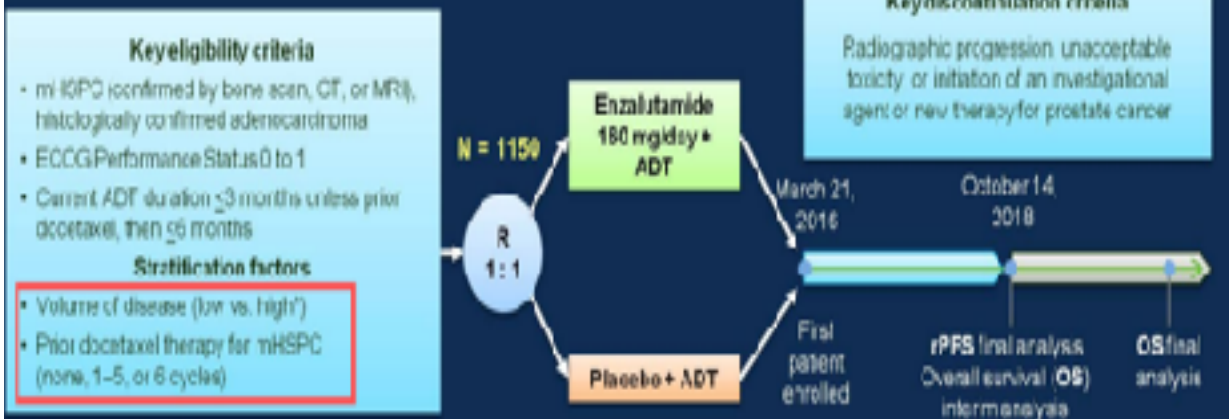
---

- Estudios de subgrupos, el volumen tumoral (bajo y alto volumen criterios CHAARTED) y tratamiento previo con docetaxel.
- Con un tiempo de seguimiento de 22,7 meses, la supervivencia global a los 2 años fue del 82,4% en el grupo de Apalutamida y del 73,5% en el grupo control.
- Reducción de riesgo relativo de muerte en un 33%. Estos resultados sobre la supervivencia global se mantuvieron cuando comparamos pacientes con alto y bajo volumen tumoral.
- SLPR a los dos años fue del 68% en el grupo de TDA + Apalutamida y del 47,5 en el grupo control.
- Reducción de riesgo relativo de progresión radiológica un 52%. (todos los subgrupos estratificados).
- Objetivos secundarios, tiempo hasta inicio de tratamiento quimioterápico, PFS2 o tiempo hasta CPRC

El beneficio de apalutamida en definitiva, es independiente del volumen tumoral y de si el cáncer de próstata es de novo o recurrente, confirmando el valor que aporta apalutamida en **todo el espectro** de pacientes con CPHSm

# TDA + Enzalutamida

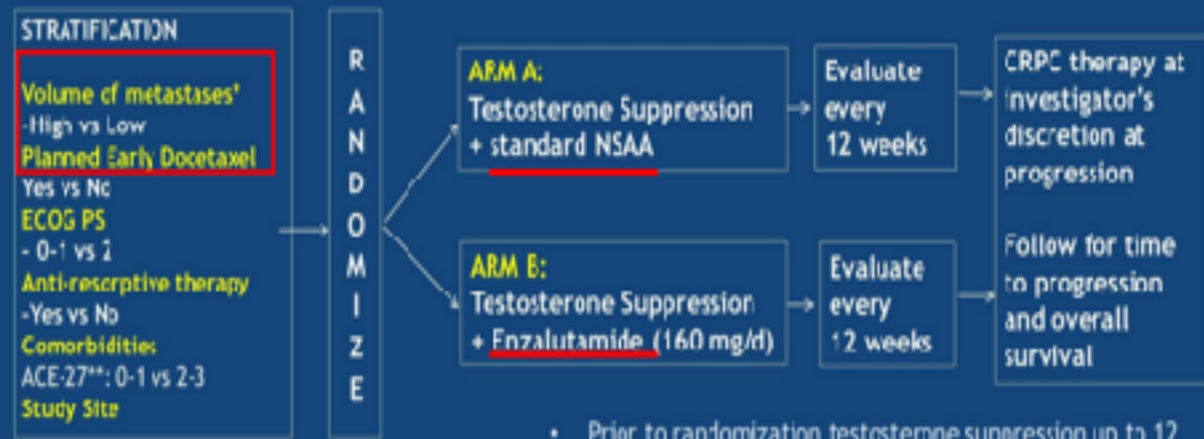
## ARCHES study design



### Primary endpoint

- rPFS: time from randomization to first objective evidence of radiographic progression assessed centrally, or death from any cause within 24 weeks of treatment discontinuation, whichever occurs first
  - Radiographic disease progression was defined by RECIST 1.1 criteria for soft tissue disease or by appearance of  $\geq 2$  new lesions on bone scan compared to baseline (at week 13) or vs. best response on treatment (week 25 or later). New bone scan lesions observed at week 13 required confirmation of  $\geq 2$  additional new bone lesions on subsequent scans

## ENZAMET Treatment



- Prior to randomization testosterone suppression up to 12 weeks and 2 cycles of docetaxel was allowed.
- Intermittent ADT and cyproterone were not allowed
- NSAA: bicalutamide; nilutamide; flutamide
- \*High volume: visceral metastases and/or 4 or more bone metastases (at least 1 beyond pelvis and vertebral column)
- \*\*Adult Co-morbidity Evaluation-27

# ENZAMET

---

- CPHS metastásico (al menos una lesión ósea) que se aleatorizaban a recibir tratamiento con TDA+ Enzalutamida o TDA+ Antiandrógeno no esteroideo (Bicalutamida, Flutamida o Nilutamida).
- ECOG-PS 0-2 y tratamiento previo con Docetaxel O NO (hasta 6 ciclos) y con TDA previa. El porcentaje de pacientes de novo fue del 58%
- OBJETIVO PRIMARIO: SG
- OBJETIVOS SECUNDARIOS: SLP por PSA o clínica
- ESTRATIFICACION: Volumen tumoral (con criterios CHAARTED), Docetaxel previo o no, tratamiento antirresortivo óseo, región geográfica, y condiciones co-existente

# ENZAMET

---

- Reducción riesgo relativo de muerte en un 33% en el global de pacientes del estudio.
- Los resultados en supervivencia global no se vieron afectados tras ajustar por región geográfica, volumen de enfermedad, uso precoz de docetaxel, terapia antirresortiva, y condiciones co-existentes.
- Objetivos secundarios, tanto la supervivencia libre de progresión de PSA y la supervivencia libre de progresión clínica fueron superiores en el grupo de TDA+ Enzalutamida que en el grupo control

# ARCHES

---

- CPHSm con Mtx oseas, ganglionares o viscerales
- ECOG-PS 0-1 +tratamiento previo con Docetaxel o no(máximo 6 ciclos) y con TDA previa(<6 m)
- Pacientes con tratamiento del tumor primario 26%, mientras que el resto fueron de debut metastásico
- OBEJITIVO PRIMARIO: SLPR
- OBJETIVOS SECUNDARIOS: SG, tiempo hasta el tratamiento con un nuevo agente antineoplásico, el tiempo hasta la progresión de PSA, el porcentaje de pacientes con PSA indetectable, el porcentaje de pacientes con respuesta objetiva al tratamiento y el tiempo hasta deterioro de los síntomas urinarios.
- Estratificacion : Volumen tumoral (CHAARTED) y según se hubiera administrado tratamiento previo con docetaxel.

# ARCHES

---

- Reducción riesgo relativo de progresión radiológica un 61%.
- Este beneficio en la SLPr se observó en todos los subgrupos predefinidos.
- Objetivos secundarios, el tiempo de progresión de PSA, el tiempo hasta un segundo tratamiento, el % de respuesta de PSA y el % de respuesta objetiva favorecieron al grupo de TDA+ Enzalutamida.

	CHAARTED (1)	STAMPEDE C-M1 (2)	LATITUDE (3)	STAMPEDE G-M1 (4)	ENZAMET (5)	TITAN (6,7)
Trial design	Open	Double blind, multi-arm	Double blind	Double blind, multi-arm	Open	Double blind
Experimental arm	DOCETAXEL	DOCETAXEL	ABIRATERONE	ABIRATERONA	ENZALUTAMIDE	APALUTAMIDE
Control arm	TDA	SOC	TDA	SOC	NSAA + TDA	TDA
Primary end-point	OS	OS	OS, rPFS	OS	OS	OS, rPFS
M1 "de novo"	73%	97%	100%	96%	58%	81%
Recurrent (primary treated)	27%	3%	---	4%	42%	16%
High volumen	66%	56%	100% (high risk)	47% (high risk)	52%	62%
Visceral MTX	14%		19%		11%	10%
Prior docetaxel	---	---	---	---	17% (45% pre-planned)	11% (prior)
Gleason $\geq$ 8	61%		98%		60%	66%
OS HR (IC 95%)	0,72 (0,59-0,89)	0,76 (0,62-0,92)	0,66 (0,56-0,78)	0,60 (0,50-0,71)	0,67 (0,52-0,86)	0,65 (0,53-0,79) <b>0.52</b> <i>ajustado por cross over</i>
HV	0,63 (0,50-0,79)	N.A.	N.A.	High risk M1: 0,54 (0,43-0,69)	0,65 * (0,42-0,99)	0.70 (0.56-0.88)
LV	1,04 (0,70-1,55)	N.A.	N.A.	Low risk M1: 0,55 (0,41-0,76)	0,38 * (0,21-0,69)	0.52 (0.35-0.79)
rPFS HR (IC 95%)	N.A.	N.A.	0,47 (0,39-0,55)	N.A.	N.A.	0,48 (0,39-0,60)
Follow-up	53.7 m	78 m	51.8 m	73 m	34 m	44m

**Tabla 2.** Opciones de tratamiento para CPHSm con datos de supervivencia global. Los datos recogidos en la tabla no tienen el objeto de ser comparables.

(\* datos del subgrupo de enzalutamida sin docetaxel)

1. Kyriakopoulos CE, J Clin Oncol 2018; 2. James ND, Lancet, 2016; 3. Fizazi K, Lancet Oncol 2019; 4. James ND, ESMO 2020; 5. Davis ID, N Engl J Med 2019

---

Para la elección del fármaco:

- Características basales del paciente (edad, estado de salud, comorbilidades),
- Propiedades de los fármacos (mecanismos de acción, interacciones, toxicidad, perfil de seguridad)
- Preferencias del paciente (accesibilidad al fármaco, vía de administración, perfil y duración de toxicidad, alteración de la calidad de vida)



**Table 4.** Potential decision-making factors in mHSPC.

<u>Benefit in trial endpoints</u>	Overall Survival and Cancer-Specific Survival
	Time to Castration-Resistance, PSA Progression-Free Survival (PSA-PFS), Radiographic Progression-Free Survival (rPFS) and Progression-Free Survival (PFS)
<u>Disease characteristics</u>	Quality of Life (QoL)
	Disease volume and risk
	Gleason score
	Presence of visceral metastasis
	Localization of bone metastasis (appendicular or axial skeleton)
<u>Patient characteristics</u>	Timing of metastatic disease (de novo or recurrence)
	Oligometastatic disease
	Age
	Performance status
	Concurrent comorbidities
<u>Specific alterations</u>	Preference for oral or IV agent
	Pain score
	Alterations in DNA repair pathway (BRCA1/2, PALB2, ATM loss, CDK12 loss)
	RBI loss
	AR aberrations (AR gain, AR-V7 expression)
<u>Laboratory values</u>	PTEN loss
	SPOP mutations
	Mismatch repair defects (MMR)
	Phosphatase alkaline (ALP)
	Lactate dehydrogenase (LDH)
<u>Drug characteristics</u>	CTC count
	PSA kinetics
	Specific side effects
	Duration of treatment
	Mechanism of action
	Costs
	Route of administration

Cattrini C et al, *Cancers* 2019

Review  
**Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer**

Carlo Cattrini <sup>1,2,3,4</sup>, Denis Castro <sup>5,6</sup>, Stefano Lanzani <sup>7</sup>, Elia Zanoni <sup>8</sup>,  
 Alessandro Ruggieri <sup>9</sup>, Francesco Biondo <sup>10\*</sup> and David Cella <sup>11</sup>

# TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO Y DIRIGIDO A LAS METASTASIS

---

## ☐ TRATAMIENTO DEL PRIMARIO

### ❖ RT +TDA :ENSAYO HORRAD,BRAZO H STAMPEDE Y METANALISIS STOPCAD

- MEJORIA DE SLP Y SG EN OLIGOMETASTASICO(<5 MTX)

### ❖ P.R CITORREDUCTORA:

- Control local de síntomas, progresión local de la enfermedad, aumento de la supervivencia libre de progresión. No mejoría de SG
- No se contempla fuera de ensayos clínicos y no está incluida en las Guías Clínicas.

## ☐ TRATAMIENTO DE LAS MTX

### ❖ SBRT

- demorar el inicio de ADT o bien prolongar el tiempo a progresión.
- OLIGOMTX
- fase II ORIOLE, STOMPtrial, meta-análisis de 23 estudios observacionales
- EXPERIMENTAL

## No evidencia de que la terapia dirigida al hueso deba ser recomendada en CPHSm

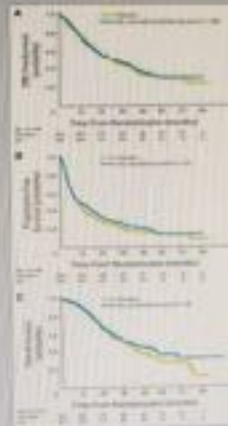
- **CALGB 90202 trial:** 645 mHSPC and bone metastases, zoledronate or placebo. The **primary endpoint of improved time to first SER was not met** (31.9 vs. 29.8 months) and the study was discontinued.
- **STAMPEDE trial:** Addition of zoledronic to ADT alone or to ADT plus docetaxel did not show **any evidence of OS advantage**. **No benefit in time to first SRE** was either observed in those who received ADT + zoledronic acid, compared to those who received ADT alone.

### No Benefit of Zoledronic Acid in Pts With Castrate-Sensitive Metastatic PCa

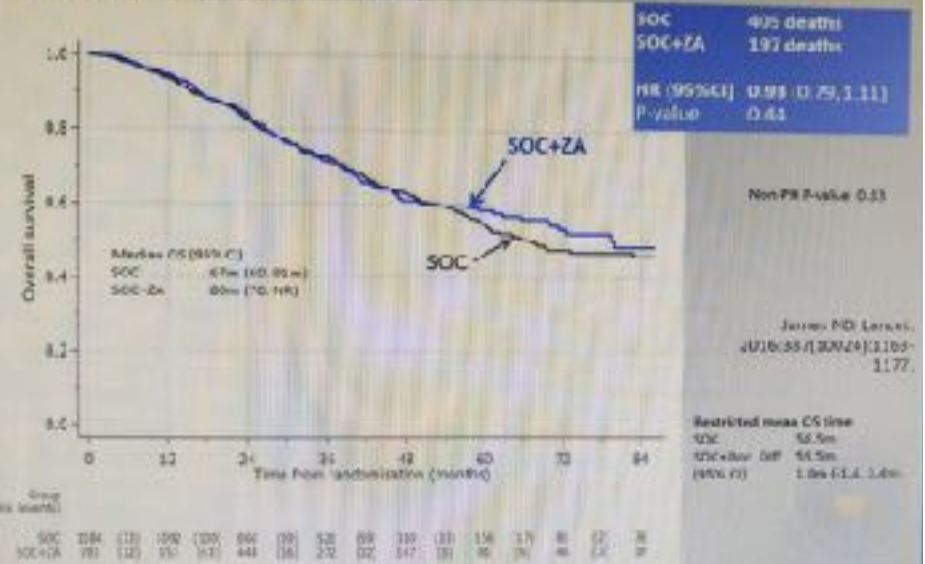
n=645 pts with HSPC and bone mets

- ➔ Immediate zoledronic acid
- ➔ Zoledronic acid when CRPC

Median time to SRE:  
32 mo vs 30 mo (HR=0.97)



### Zoledronic Acid in Hormono-Sensitive PCa: Survival (STAMPEDE)



# SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON CPHS METASTASICO

---

## Objetivo:

- ❖ Garantizar el cumplimiento terapéutico,
  - ❖ Prevenir y controlar los posibles efectos secundarios derivados del propio tratamiento
  - ❖ Controlar la respuesta al tratamiento e identificar de forma precoz la progresión de la enfermedad a CPRC
- ## Antes de iniciar el tratamiento sistémico
- ❖ Hª clínica, E.F, AS (PSA, HG, función renal, función hepática), GO y TAC Tx/abd/pelv

# MONITORIZACION

---

☐ En todos los casos:

❖ Seguimiento clínico: Signos de compresión medular, sintomatología urológica, R de fractura (BPI-SF , ECOG, FACT-P P, BFI, EQ-5D-5L)

❖ AS: PSA, T, HB, Función renal , función hepática, LDH y F.A

❖ Salud ósea y cardiovascular

❖ Pruebas de imagen:

■ No en asintomáticos con PSA estable

■ Si en poco diferenciados, ductales y neuroendocrinos

☐ Dependerá del tratamiento elegido:

❖ Docetaxel: Cada 3 semanas----trimestral: Vigilar toxicidad hematológica y cardiotoxicidad

❖ Abi: Control quincenal 3 meses----mensual---trimestral: HTA, Ef .mineralocorticoides, K transaminasas, bilirrubina

❖ Enza/Apa: Primera consulta en 15 días--- mensual ----trimestral: HTA, H.Tiroideas, Rush, ef. neurológicos, interacciones farmacológicas, astenia , caídas

# RECOMENDACIONES PRÁCTICAS EN LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO EN LOS DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS



(1) menor nivel de evidencia  
(2) alto nivel de evidencia

PLT: prior local therapy; LV: low volume; HV: high volume

**Gráfico 1.** Opciones de tratamiento en el CPHSm según escenarios clínicos  
Disponible ya en España en esta [indicación](#) con [precio](#) y [reembolso](#).

# TOXICIDAD Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

---

## ○ Quimiohormonoterapia

- Aumento significativo de los efectos secundarios grado 3-5, neutropenia (13% de los pacientes), neutropenia febril (17% de los pacientes) y fatiga (4,1% de los pacientes).
- Siendo la neutropenia febril una complicación potencialmente mortal, esta toxicidad provocó que en el estudio CHARTED, 14% de los pacientes no completara los 6 ciclos de tratamiento y que el 26% de los pacientes que sí completó los 6 ciclos de tratamiento, precisara alguna disminución de la dosis inicial (12).
- Se ve afectada la calidad de vida global, también existen diferencias significativas en la fatiga y en el dolor

---

### ○ TDA + Acetato de Abiraterona

- Mayor frec efectos adversos grados 3-4 que en el grupo control (63% vs 48%), pero no existen diferencias significativas entre los pacientes que presentaron algún efecto adverso que provocara la interrupción del tratamiento
- Mayor efectos adversos atribuidos a los mineralcorticoides en relación a los estudios con pacientes CPRC en probable relación con el mayor tiempo de exposición
- Estudio de calidad de vida: Escalas de dolor (BPI-SF), fatiga (BFI) sobre la evaluación del tratamiento del cáncer de próstata (FACT-P) y la calidad de vida general (EQ-5D-5L) se observa una mejor salud general en pacientes tratados con TDA+AA que se mantiene a lo largo de todo el estudio.



---

○ TDA + Apalutamida

○ NO diferencias en efectos estadísticamente significativas frente al grupo control

• Reacciones adversas más frecuentes :Rash cutáneo (tratado con antihistamínicos o corticoides tópicos) que apareció en el 27,1% de los pacientes, los sofocos en el 22,7 % de los pacientes y la fatiga en el 19,7% de los pacientes.

• Calidad de vida :Escalas de dolor (BPI-SF), fatiga (BFI), sobre la evaluación del tratamiento del cáncer de próstata (FACT-P) y en relación a la calidad de vida general (EQ-5D-5L) No se encontraron diferencias significativas en el dolor, la fatiga, ni la calidad de vida general entre el inicio y el final del estudio.

---

### ○ TDA + Enzalutamida

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control ni en los efectos adversos grados 3-4 (24,3% vs 25,6% respectivamente) ni en la interrupción del tratamiento por efectos adversos
- Reacciones adversas más frecuentes sofocos que aparecieron en el 27,1% de los pacientes, la fatiga en el 19,6% de los pacientes y las artralgias en el 12,2% de los pacientes.
- Estudio de calidad de vida: Escalas de dolor (BPI-SF), sobre la evaluación del tratamiento del cáncer de próstata (FACT-P) y la calidad de vida general (EQ-5D-5L) No se incluye un cuestionario específico sobre fatiga que está incluida en el FACT-P (GP1: Pérdida de energía. GP7: tiempo en la cama).
- No se encontraron diferencias significativas en los niveles de dolor, la fatiga ni la calidad de vida general entre el inicio y el final del estudio.
- Retrasó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la progresión del dolor (14,09 vs 10 meses respectivamente) y el tiempo hasta el deterioro significativo de la calidad de vida

# CPHS Metastásico. Manejo en tiempo de COVID19.

---

- Evitar contagios y consecuencias de la enfermedad se realizan 2 recomendaciones
- Evitar las visitas al hospital en la medida de lo posible
- Evitar los tratamientos inmuno supresores
- De elección : Apa o Enza

# CONCLUSIONES

---

1.- La identificación de **4 escenarios clínicos**, ha sido clave para poder orientar el tratamiento y realizar el seguimiento de los pacientes, junto a otras características basales como la edad, estado de salud, comorbilidades, preferencias del paciente, toxicidad de las moléculas o sus interacciones farmacológicas

2.-Existen **4 opciones de tratamiento**: Fuertemente recomendadas para el tratamiento de primera línea del CPHSm de debut metastásico. De todas estas alternativas, los agentes hormonales destacan por su eficacia y buen perfil de seguridad

---

3.-No se ha demostrado beneficio de docetaxel en el CPHSm de baja carga ni en el recurrente.

4.-No existe una alta evidencia para el tratamiento del CPHSm recurrente, pero tanto la apalutamida como la enzalutamida han sido testadas en este escenario.

5.-La RT asociada a TDA se recomienda para el CPHSm de bajo volumen.

6.-El tratamiento exclusivo con TDA está recomendado en el paciente con CPHSm frágil o unfit para abiraterona, apalutamida, enzalutamida o docetaxel.

7.-El seguimiento clínico de los pacientes con CPHSm debe realizarse de forma regular, y no puede ser sustituido, por pruebas de laboratorio ni por pruebas de imagen. Debe ser individualizado, incluyendo la monitorización de las complicaciones metabólicas.

---

8-La elevación del PSA de forma aislada, no debe considerarse un criterio para modificar el tratamiento. El tratamiento debe mantenerse hasta que se demuestre la ausencia de beneficio clínico.

9.- Es recomendable efectuar la valoración de la calidad de vida reportada por el paciente mediante cuestionarios validados, tanto antes como durante el tratamiento

# ULTIMAS NOVEDADES....

---

ACTUALIZACION ARCHES

ACTUALIZACION TITAN

# FINAL OVERALL SURVIVAL ANALYSIS FROM ARCHES: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ENZALUTAMIDE PLUS ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN MEN WITH METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER

ANDREW J. ARMSTRONG,<sup>1</sup> TARO IGUCHI,<sup>2</sup> ARUN A. AZAD,<sup>3,\*</sup> RUSSELL Z. SZMULEWITZ,<sup>4</sup> JEFFERY HOLZBEIERLEIN,<sup>5</sup> ARNAULD VILLERS,<sup>6</sup> ANTONIO ALCARAZ,<sup>7</sup> BORIS ALEKSEEV,<sup>8</sup> NEAL D. SHORE,<sup>9</sup> DANIEL P. PETRYLAK,<sup>10</sup> BRAD ROSBROOK,<sup>11</sup> FABIAN ZOHREN,<sup>11</sup> SHUNSUKE YAMADA,<sup>12</sup> GABRIEL P. HAAS,<sup>13</sup> ARNULF STENZL<sup>14</sup>

<sup>1</sup>DUKE CANCER INSTITUTE CENTER FOR PROSTATE & UROLOGIC CANCERS, DURHAM, NC, USA; <sup>2</sup>DEPARTMENT OF UROLOGY, KANAZAWA MEDICAL UNIVERSITY, ISHIKAWA, JAPAN; <sup>3</sup>DEPARTMENT OF MEDICINE, MONASH HEALTH, MELBOURNE, VICTORIA, AUSTRALIA; <sup>4</sup>THE UNIVERSITY OF CHICAGO, CHICAGO, IL, USA; <sup>5</sup>THE UNIVERSITY OF KANSAS MEDICAL CENTER, KANSAS CITY, KS, USA; <sup>6</sup>DEPARTMENT OF UROLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE, LILLE UNIVERSITY, LILLE, FRANCE; <sup>7</sup>DEPARTMENT OF UROLOGY, HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA, BARCELONA, SPAIN; <sup>8</sup>DEPARTMENT OF ONCOLOGY, HERTZEN MOSCOW CANCER RESEARCH INSTITUTE, MOSCOW, RUSSIA; <sup>9</sup>CAROLINA UROLOGIC RESEARCH CENTER, MYRTLE BEACH, SC, USA; <sup>10</sup>YALE CANCER CENTER, NEW HAVEN, CT, USA; <sup>11</sup>PFIZER INC., NEW YORK, NY, USA; <sup>12</sup>DATA SCIENCE, ASTELLAS PHARMA INC., NORTHBROOK, IL, USA; <sup>13</sup>DEPARTMENT OF ONCOLOGY, ASTELLAS PHARMA INC., NORTHBROOK, IL, USA; <sup>14</sup>DEPARTMENT OF UROLOGY, UNIVERSITY HOSPITAL, EBERHARD KARLS UNIVERSITY OF TÜBINGEN, TÜBINGEN, GERMANY

\*ARUN AZAD WAS AFFILIATED WITH MONASH HEALTH DURING THE CONDUCT OF THE STUDY. CURRENT AFFILIATION: PETER MACCALLUM CANCER CENTRE, MELBOURNE, VICTORIA, AUSTRALIA



## introduction

- Standard of care options for patients with mHSPC include the addition of androgen pathway inhibitors (abiraterone,<sup>1,2</sup> apalutamide,<sup>3</sup> enzalutamide<sup>4,5</sup>) or docetaxel to ADT; for patients with *de novo* low-volume disease, radiotherapy to the primary tumor is also recommended<sup>6</sup>

Enzalutamide plus ADT is approved for the treatment of mHSPC (also referred to as mCSPC) in the United States and Europe<sup>7,8</sup> based on demonstrated clinical benefit in the phase 3 ARCHES trial (NCT0267789)

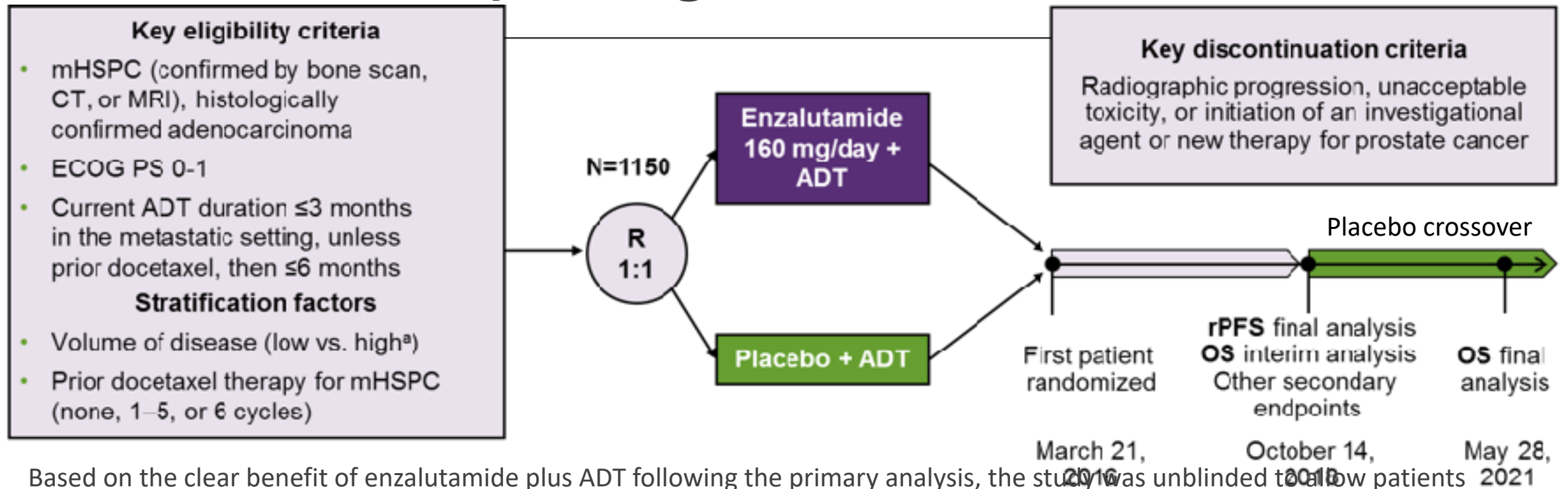
At the time of the ARCHES primary analysis, enzalutamide plus ADT significantly reduced the risk of radiographic disease progression by 61% ( $p < 0.001$ ) and improved key secondary endpoints (time to PSA progression, time to initiation of new antineoplastic therapy, time to first symptomatic skeletal event, time to castration resistance, and reduced risk of pain progression), while maintaining a high quality of life, versus placebo plus ADT in men with mHSPC<sup>4,9</sup>

- Overall survival data were immature, however, with only 84 of 342 prespecified deaths<sup>4</sup>
- Overall survival, a key secondary endpoint in ARCHES, is a critical benchmark for assessing clinical efficacy
- Here we present data from the final prespecified overall survival analysis and time to subsequent antineoplastic therapy together with an updated safety analysis

ADT, androgen deprivation therapy; mCSPC, metastatic castration-sensitive prostate cancer; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; PSA, prostate-specific antigen.

1. James ND et al. N Engl J Med 2017;377:338-351; 2. Fizazi K et al. N Engl J Med 2017;377:352-360; 3. Chi KN et al. N Engl J Med 2019;381:13-24; 4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019;37:2974-2986; 5. Davis ID et al. N Engl J Med 2019;381:121-131; 6. Parker C et al. Ann Oncol 2020;31:1119-1134; 7. U.S. Food & Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer>. Accessed August 27, 2021; 8. European Medicines Agency. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xtandi-ii-47-g\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xtandi-ii-47-g_en.pdf). Accessed August 27, 2021; 9. Stenzl A et al. Eur Urol 2020;780:603-614.

# Arches study design



Based on the clear benefit of enzalutamide plus ADT following the primary analysis, the study was unblinded to allow patients receiving placebo plus ADT to cross over to enzalutamide plus ADT as part of an open-label extension protocol, which remains ongoing

<sup>a</sup>Defined as metastases involving the viscera or, in the absence of visceral lesions,  $\geq 4$  bone lesions,  $\geq 1$  of which must be in a bony structure beyond the vertebral column and pelvic bone.

ADT, androgen deprivation therapy; CT, computed tomography; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; MRI, magnetic resonance imaging; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival.

# Endpoints and statistical design

## Endpoints

- Time from randomization to death from any cause
- All patients were followed for survival until death, loss to follow-up, withdrawal of consent, or study termination by the sponsor
- **Time to subsequent antineoplastic therapy**
  - Time from randomization to the initiation of antineoplastic therapy (including cytotoxic and hormonal therapies) subsequent to the study treatments
  - Analyzed with alpha-control at time of rPFS analysis, presented here for descriptive update
- **Safety**
  - Including TEAEs, serious TEAEs, Grade  $\geq 3$  TEAEs, TEAEs leading to death, and TEAEs of special interest

## Statistical design

- Final analysis of overall survival when  $\sim 342$  deaths reported, tested by stratified log-rank test at a two-sided alpha error of 0.04 based on an O'Brien-Fleming boundary
- Hazard ratio produced by stratified Cox proportional hazards model
- Kaplan-Meier estimates were calculated with two-sided 95% CIs for the median times by the Brookmeyer and Crowley method
- Time to initiation of new antineoplastic therapy reports hazard ratios and Kaplan-Meier estimates following the same methods

# Baseline patient characteristics (itt, n=1150)

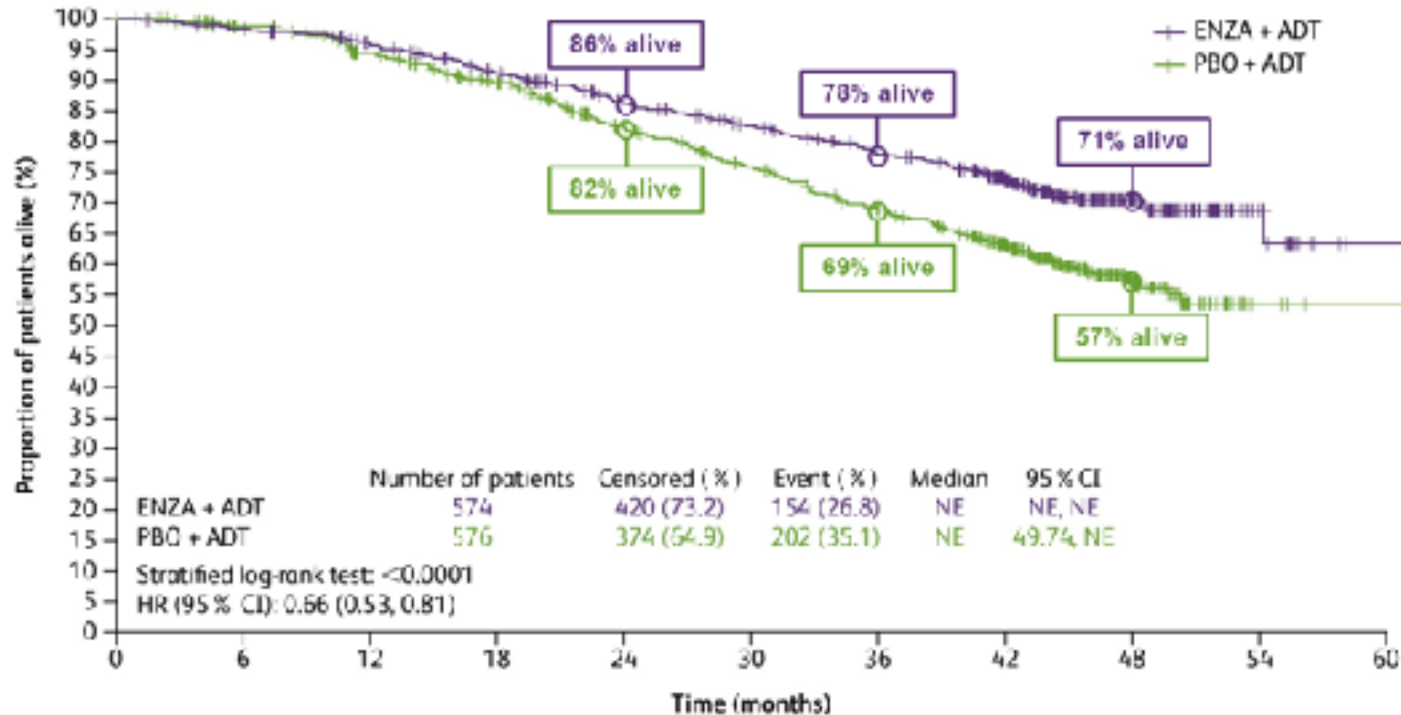
After study unblinding, **184 patients (31.9%)** randomized to placebo plus ADT remained progression-free and gave informed consent to **cross over**, 180 (31.3%) of whom received treatment with enzalutamide plus ADT. Median time to crossover was **21.5 months**

Characteristic	Enzalutamide + ADT (n=574)	Placebo + ADT (n=576)	Placebo + ADT crossover (n=184)
Median age, years (range)	70 (46–92)	70 (42–92)	69 (51–89)
Geographic region, n (%)			
Asia-Pacific	104 (18.1)	113 (19.6)	49 (26.6)
Europe	341 (59.4)	344 (59.7)	102 (55.4)
North America	86 (15.0)	77 (13.4)	18 (9.8)
ECOG PS 0, n (%)	448 (78.0)	443 (76.9)	155 (84.2)
High disease volume, n (%)	354 (61.7)	373 (64.8)	92 (50.0)
Gleason score ≥8 at initial diagnosis, n (%)	385 (67.2)	373 (64.8)	108 (58.7)
Localization of confirmed metastases at screening, n (%)			
Lymph node only <sup>a</sup>	74 (12.9)	80 (13.9)	41 (22.8)
Bone disease, with or without lymph node	432 (75.3)	432 (75.0)	122 (67.8)
Visceral disease, with or without bone or lymph node	64 (11.1)	64 (11.1)	17 (9.4)
Distant metastasis at initial diagnosis, n (%)	402 (70.0)	365 (63.4)	107 (58.2)
Prior therapy, n (%)			
Docetaxel	103 (17.9)	102 (17.7)	29 (15.8)
ADT	535 (93.2)	514 (89.2)	162 (88.0)
Median PSA, ng/mL	5.4 (0–4823.5)	5.1 (0–19,000.0)	4.05 (0.0–3192.0)

- Patients in the placebo plus ADT crossover group generally had a more favorable prognosis at baseline, with fewer high volume, more node only, and fewer *de novo* M1 patients

<sup>a</sup>Lymph node metastases or unconfirmed metastatic disease.

# Overall survival (itt)



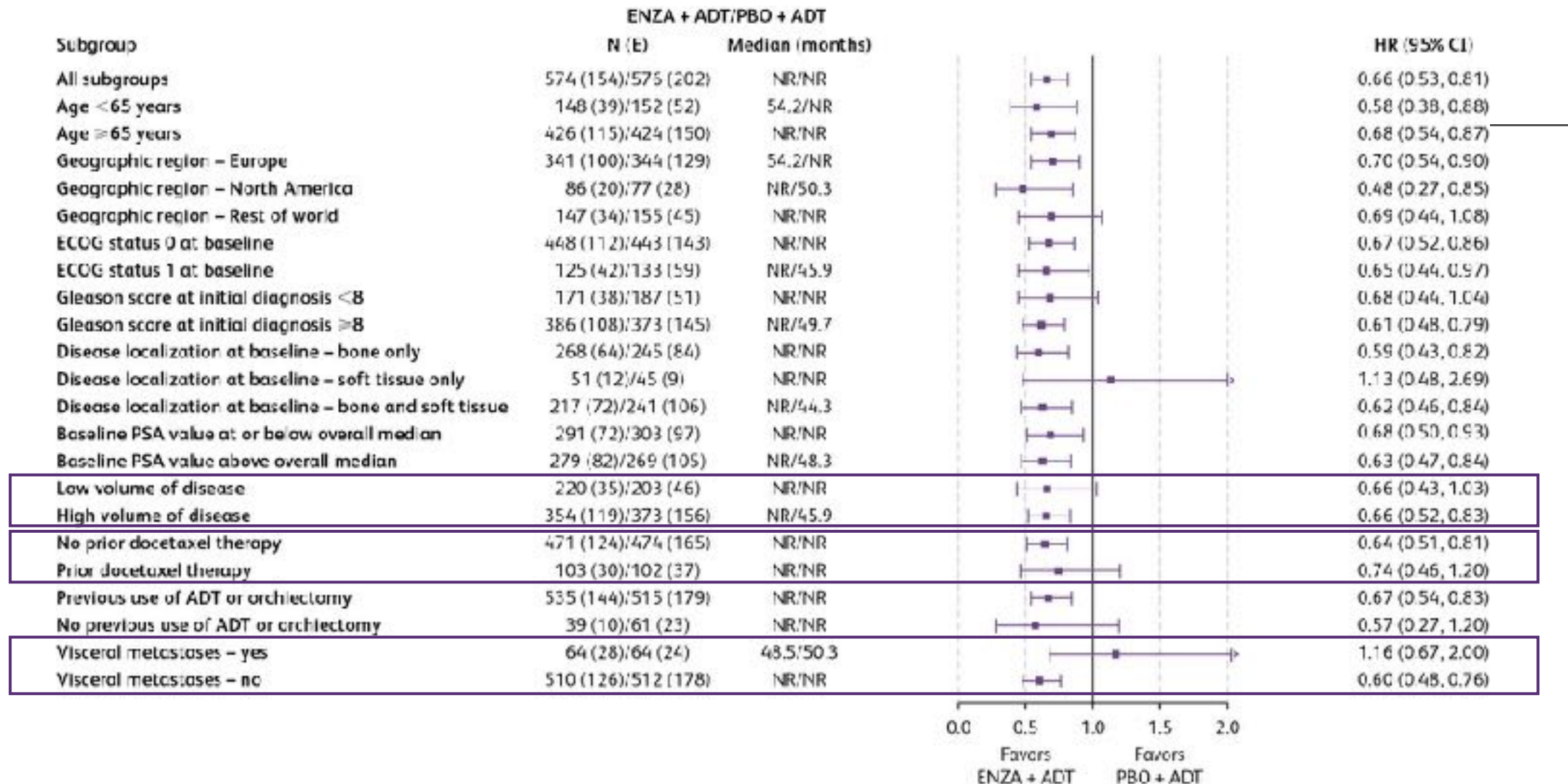
## Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
ENZA + ADT	574	559	535	498	457	427	396	316	120	17	1
PBO + ADT	576	548	511	468	404	353	322	232	80	4	1

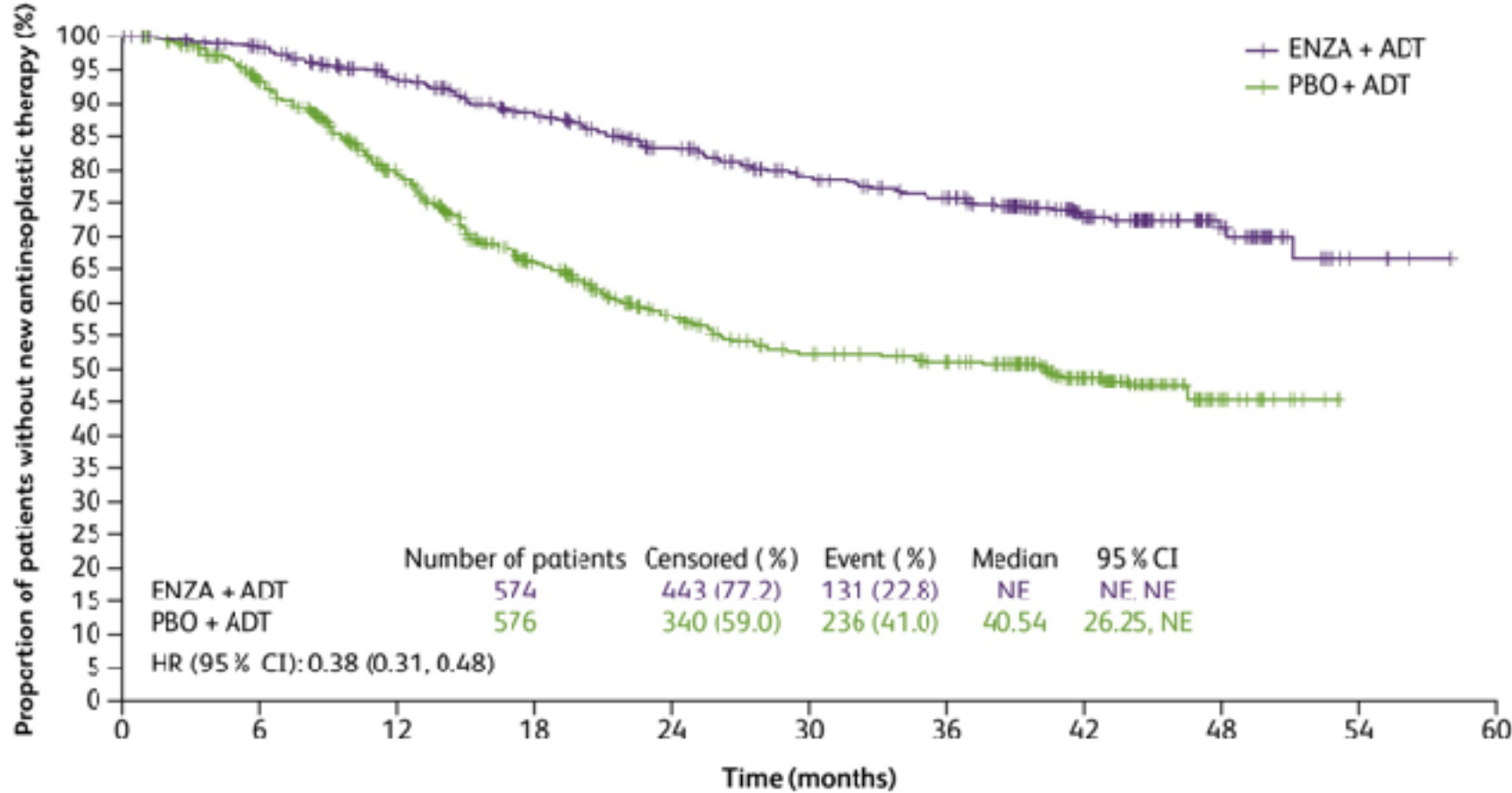
- Enzalutamide plus ADT significantly improved overall survival by 34% vs placebo plus ADT

- As of May 28, 2021: 356 deaths (enzalutamide plus ADT, 154; placebo plus ADT, 202) were observed
- Median follow-up time: 44.6 mo
- Median treatment duration:
  - Enzalutamide plus ADT: 40.2 mo
  - Placebo plus ADT: 13.8 mo
  - Placebo plus ADT crossover: 23.9 mo

# Subgroup analysis of overall survival



# Time to subsequent antineoplastic therapy (ITT)



First new antineoplastic prostate cancer therapy	ENZA + ADT	PBO + ADT <sup>a</sup>
Overall, n	131	221
Docetaxel, n (%)	48 (8.4)	71 (12.3)
Abiraterone, n (%)	26 (4.5)	42 (7.3)
Enzalutamide, n (%)	7 (1.2)	61 (10.6)
Bicalutamide/flutamide, n (%)	8 (1.4)	23 (4.0)
Cabazitaxel, n (%)	11 (1.9)	6 (1.0)
Sipuleucel-T, n (%)	4 (0.7)	6 (1.0)
Radium, n (%)	6 (1.0)	4 (0.7)
Other, n (%)	23 (4.0)	12 (2.1)

- Inclusive of crossover (n=184), 42% of patients initially treated with placebo plus ADT received enzalutamide plus ADT, with a total of 70% of patients initially treated with placebo plus ADT receiving any proven life-prolonging therapy subsequent to study treatment

Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
ENZA + ADT	574	542	487	432	378	341	313	193	59	3	0
PBO + ADT	576	507	396	275	210	175	159	104	20	0	0

<sup>a</sup>Excludes medications started after open-label enzalutamide.  
 ADT, androgen deprivation therapy; CI, confidence interval; ENZA, enzalutamide; HR, hazard ratio; ITT, intent-to treat; NE, not evaluable; PBO, placebo.  
 Andrew J. Armstrong Presented at the European Society of Medical Oncology Virtual Congress 2021 | September 16–21, 2021

# Treatment-emergent adverse events

Event, n (%)	Enzalutamide + ADT (n=572)		Placebo + ADT (n=574)		Placebo + ADT crossover (n=180)	
	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4	All grades	Grade 3–4
Any TEAE	520 (90.9)		504 (87.8)		149 (82.8)	
Any TEAE leading to treatment withdrawal	79 (13.8)		32 (5.6)		13 (7.2)	
Any study drug-related TEAE leading to death	0		1 (0.2) <sup>b</sup>		0	
<b>Any TEAE of special interest</b>	<b>All grades</b>	<b>Grade 3–4</b>	<b>All grades</b>	<b>Grade 3–4</b>	<b>All grades</b>	<b>Grade 3–4</b>
Convulsions	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.6)	0
Hypertension	82 (14.3)	29 (5.1)	39 (6.8)	13 (2.3)	14 (7.8)	6 (3.3)
Decreased neutrophil count	8 (1.4)	4 (0.7)	4 (0.7)	2 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.6)
Cognitive/memory impairment	38 (6.6)	4 (0.7)	15 (2.6)	0	12 (6.7)	0
Ischemic heart disease	26 (4.5)	7 (1.2)	11 (1.9)	8 (1.4)	5 (3.3)	4 (2.2)
Other selected cardiovascular events	25 (4.4)	10 (1.7)	10 (1.7)	4 (0.7)	4 (2.2)	3 (1.7)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0	0
Fatigue	184 (32.2)	16 (2.8)	118 (20.6)	11 (1.9)	43 (23.9)	4 (2.2)
Renal disorders	11 (1.9)	2 (0.3)	4 (0.7)	0	0	0
Second primary malignancies	23 (4.0)	16 (2.8)	11 (1.9)	7 (1.2)	3 (1.7)	2 (1.1)
Falls	58 (10.1)	7 (1.2)	19 (3.3)	3 (0.5)	13 (7.2)	2 (1.1)
Fractures	77 (13.5)	20 (3.5)	31 (5.4)	9 (1.6)	12 (6.7)	2 (1.1)
Loss of consciousness	15 (2.8)	9 (1.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (1.1)	0
Thrombocytopenia	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0	0	0
Musculoskeletal events	223 (39.0)	14 (2.4)	171 (29.8)	17 (3.0)	41 (22.8)	5 (2.8)
Severe cutaneous adverse reactions	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0
Angioedema	10 (1.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
Rash	22 (3.8)	0	10 (1.7)	0	5 (3.3)	1 (0.6)
Hepatic disorder	34 (5.9)	8 (1.4)	35 (6.1)	4 (0.7)	7 (3.9)	4 (2.2)

- Median treatment duration: enzalutamide plus ADT: 40.2 mo; placebo plus ADT: 13.8 mo; placebo plus ADT crossover: 23.9 mo.

<sup>a</sup>Safety analysis set; <sup>b</sup>General physical health deterioration.

ADT, androgen deprivation therapy; TEAE, treatment-emergent adverse event.



# conclusions

---

## **The final analysis of ARCHES demonstrates that enzalutamide plus ADT has a long-term survival benefit versus placebo plus ADT in men with mHSPC**

- This benefit was maintained irrespective of disease volume, prior local therapy, age, geography, functional status, Gleason score, disease localization (bone only, bone and soft tissue), and PSA
- The early use of enzalutamide with ADT led to a significant delay in the need for subsequent antineoplastic therapy
- This survival benefit does not appear to be related to a differential receipt of subsequent antineoplastic therapies, and survival was improved despite 70% of placebo plus ADT-treated patients receiving subsequent life-prolonging therapy to date, including 40% of placebo plus ADT-treated who received subsequent enzalutamide
- Further follow-up and analysis are needed to address the overall survival benefit of enzalutamide in the subgroups of men with mHSPC treated with ADT plus docetaxel and in men with visceral metastases

**Safety and toxicity data from this final analysis were consistent with findings from the primary analysis**

**These findings in conjunction with those of the primary ARCHES analysis support the benefits of enzalutamide plus ADT in patients with mHSPC**

# ASCO GU 2021

---

# Análisis Final TITAN

(estudio muy completo)

original reports

## Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study

Kim H, Choi, MD<sup>1</sup>, Steven Chowdhury, MD, PhD<sup>2</sup>, Anders Djavanli, MD, PhD<sup>3</sup>, Dyang He Chung, MD, PhD<sup>4</sup>, Adriano J. Reschke de Santana Gomes, MD<sup>5</sup>, Robert G. Miller, MD<sup>6</sup>, Albert J. Van Der Kraak, MD, PhD<sup>7</sup>, Mustafa Özgürçelik, MD<sup>8</sup>, Hristova Ursescu, MD, PhD<sup>9</sup>, Elinor Fu, MD, PhD<sup>10</sup>, Sabine Engelmann-May, MD<sup>11</sup>, Samuel D. Rasmussen, MD<sup>12</sup>, Robert J. Gray, MD<sup>13</sup>, John S. Loria, PhD<sup>14</sup>, Will S. Lee, MD, PhD<sup>15</sup>, Katherine B. Ryan, PhD<sup>16</sup>, Ke Zhang, PhD<sup>17</sup>, Bhabita Bandyopadhyay, PhD<sup>18</sup> and Hengyi Agrawal, MD<sup>19</sup>

abstract

**PURPOSE** The final interim analysis of the phase III, randomized, placebo-controlled TITAN study showed that apalutamide significantly improved overall survival (OS) and radiographic progression-free survival in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving ongoing androgen deprivation therapy (ADT). Herein, we report final efficacy and safety results after unblinding and placebo-to-apalutamide crossover.

**METHODS** Patients with mCSPC (N = 3,052) were randomized to receive apalutamide (240 mg QD) or placebo plus ADT. After unblinding in January 2019, placebo-treated patients were allowed to receive apalutamide. Efficacy end points were updated using the Kaplan-Meier method and Cox proportional-hazards model without formal statistical testing and adjustment for multiplicity. Change from baseline in Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate total score was assessed.

**RESULTS** With a median follow-up of 44.0 months, 405 OS events had occurred and 208 placebo-treated patients (68.2%) had crossed over to apalutamide. The median treatment duration was 39.3 (apalutamide), 20.2 (placebo), and 10.1 months (crossover). Compared with placebo, apalutamide plus ADT significantly reduced the risk of death by 35% (median OS not reached v 52.2 months; hazard ratio, 0.65; 95% CI, 0.53 to 0.79; P < .0001) and by 46% after adjustment for crossover (hazard ratio, 0.52; 95% CI, 0.42 to 0.64; P < .0001). Apalutamide plus ADT delayed second progression-free survival and castration resistance (P < .0001 for both). Health-related quality of life, per total Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, in both groups was maintained through the study. Safety was consistent with previous reports.

**CONCLUSION** The final analysis of TITAN confirmed that, despite crossover, apalutamide plus ADT improved OS, delayed castration resistance, maintained health-related quality of life, and had a consistent safety profile in a broad population of patients with mCSPC.

J Clin Oncol 39, © 2021 by American Society of Clinical Oncology

1773-1783 • DOI: 10.1200/JCO.2020.38.3111 • www.jco.org



## Análisis pre-especificados

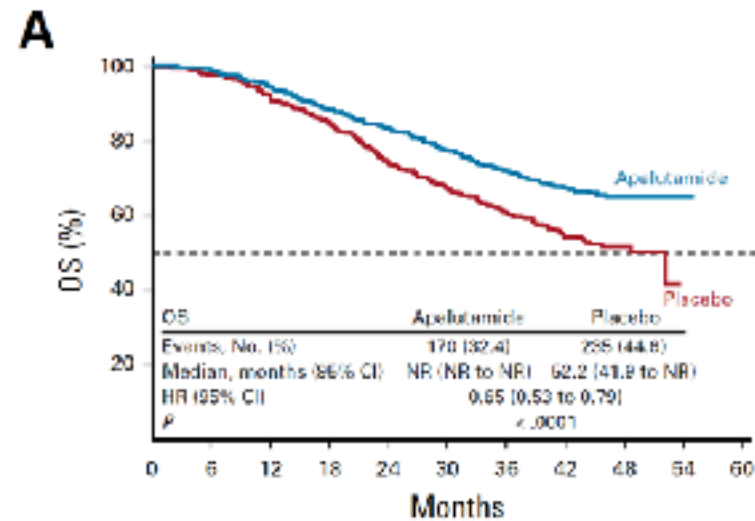
Actualización con datos maduros y a largo plazo

Seguimiento 44 meses (casi 4 años)

- OS
- Objetivos secundarios/clínicamente relevantes
- Seguridad
- Calidad de vida

# SG en la población ITT

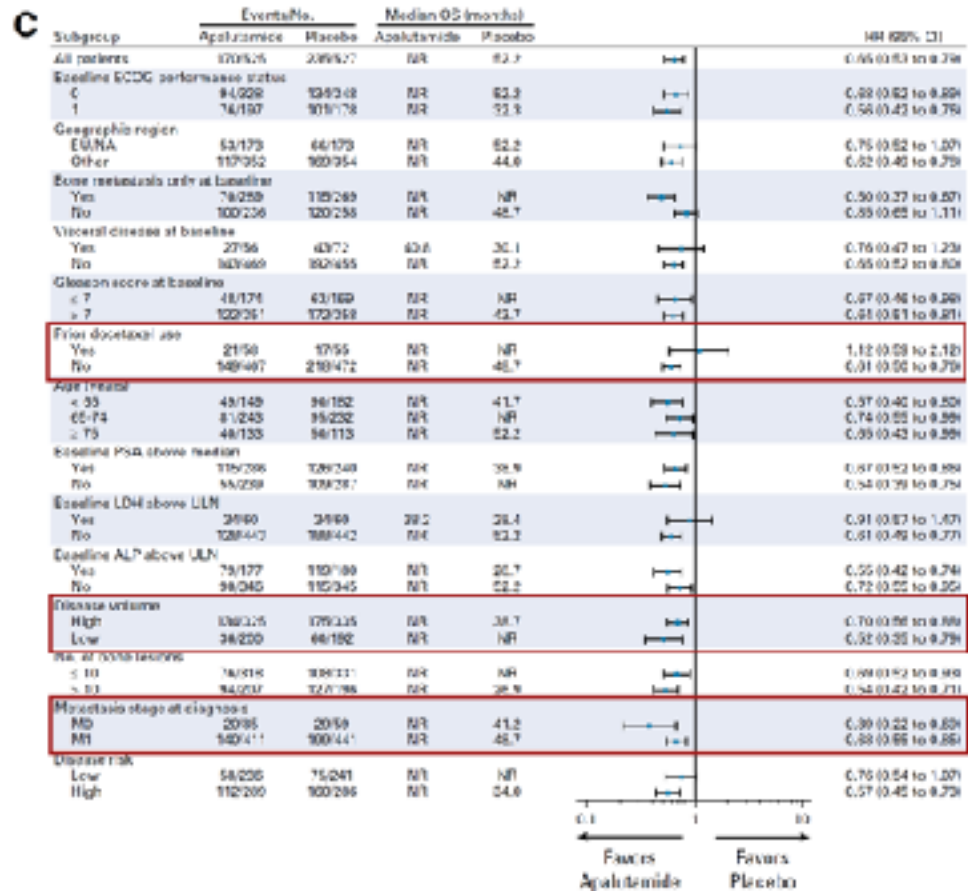
## Reducción del riesgo de muerte del 35%



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Apalutamida	525	513	499	482	465	391	362	227	52	0	0
Placebo	527	510	474	436	374	339	301	181	43	0	0

- Tasa de SG a **48 meses**:
- 65,1% Apalutamida
- 51,8% TDA+Placebo
  
- Diferencia de un **13,3%** en la Tasa de SG

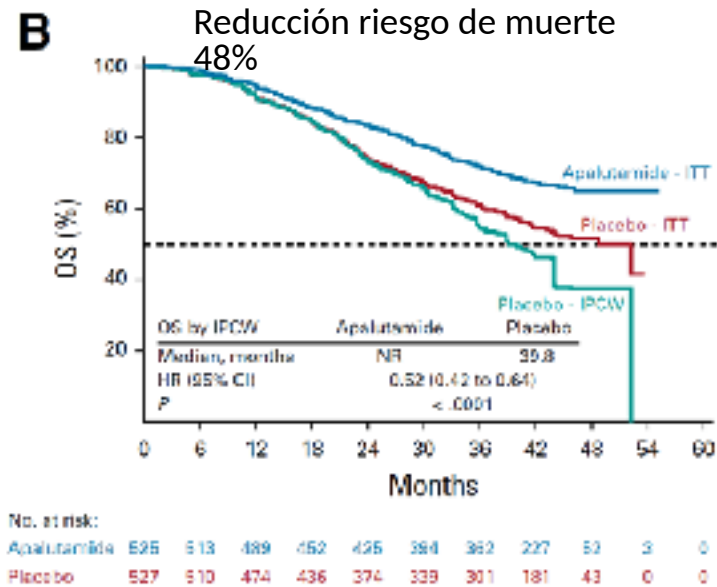
# SG EN LA POBLACION ITT



## Beneficio consistente en subgrupos

- Alto y bajo volumen
- De novo y de recaída
- Con o sin docetaxel previo

# SG CON AJUSTE POR CROSSOVER



Tras apertura de ciego

- **39% hacen crossover**

Análisis mediante **IPCW**

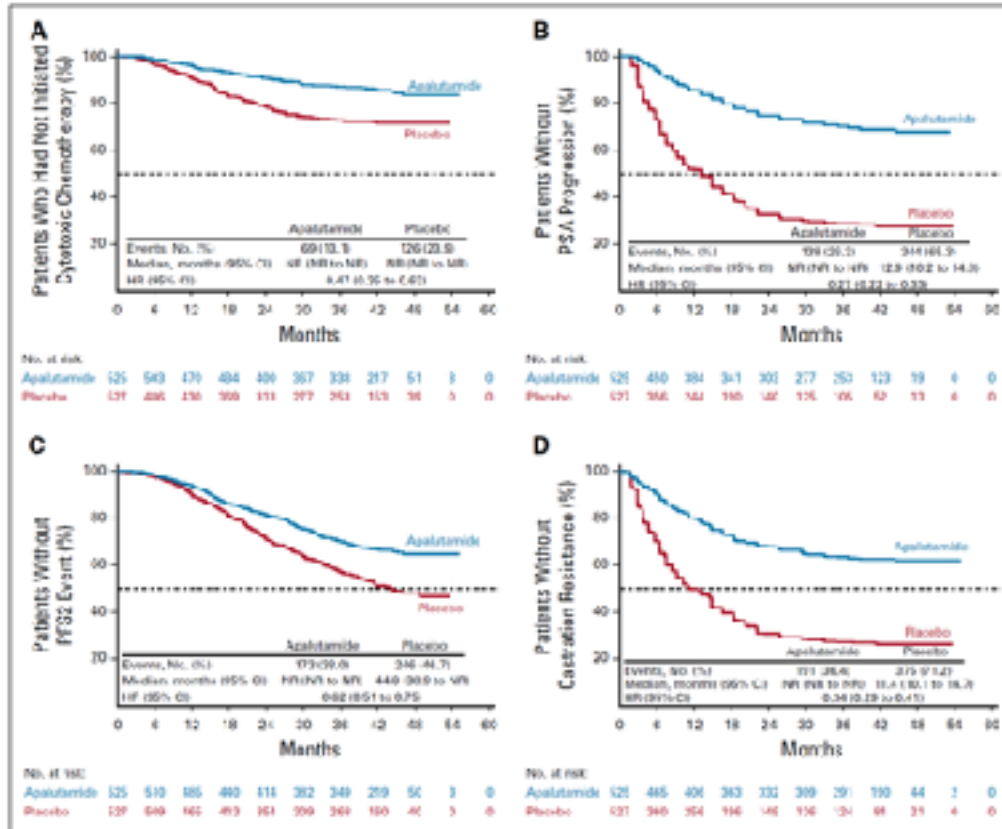
Medianas:

- Apalutamida: NA
- Placebo ITT 52,2 meses
- Placebo ajustado: 39,8 meses

Tasa de SG a **48 meses**:

- 65,2% Apalutamida
- 37,9% TDA+Placebo
  
- Diferencia de un **27,3%** en la Tasa de SG

# Objetivos secundarios/clínicamente relevantes



**FIG 2.** Kaplan-Meier estimates of (A) time to initiation of cytotoxic chemotherapy, (B) time to PSA progression, (C) PFS2, and (D) time to castration resistance. HR, hazard ratio; NR, not reached; PFS2, second progression-free survival; PSA, prostate-specific antigen.

## Tiempo a QT citotóxica

- Reducción del riesgo del 53%
- Medianas: NA (APA) vs NA (PBO+TDA)

## Tiempo Progresión del PSA

- Reducción del riesgo del 73%
- Medianas: NA (APA) vs 12,9 meses (PBO+TDA)

## PFS2

- Reducción del riesgo a segunda progresión del 38%
- Medianas: NA (APA) vs 44 meses (PBO+TDA)

## Tiempo a CPRC

- Reducción del riesgo de progresión a CPRC en un 66%
- Medianas: NA (APA) vs 11,4 meses (PBO+TDA)

# Tratamientos subsiguientes

Safety Population (N = 1,051)*			
Category	Apalutamide Plus ADT (n = 525)	Placebo Plus ADT (n = 518)	Placebo (n = 208) Apalutamide (n = 208)
Patients ongoing	267 (50.9%)	0	169 (81.3%)
Discontinued study treatment	257 (49.0%)	319 (100.0%)	39 (18.8%)

ITT Population (N = 1,050)		
Category	Apalutamide Plus ADT (n = 525)	Placebo Plus ADT (n = 527)
Patients who discontinued treatment and remained alive, No. (%)	247*	345
Patients with first life-prolonging subsequent therapy for prostate cancer† No. (%)	89 (16.0%)	173 (32.8%)
Patients who discontinued treatment for progressive disease and remained alive (denominator for first subsequent therapy and first life-prolonging subsequent therapies), No. (%)	135	161
Patients with first subsequent therapy for prostate cancer‡ No. (%)	94 (68.9%)	193 (73.9%)
Patients with first life-prolonging subsequent therapy for prostate cancer‡ No. (%)	75 (54.5%)	151 (57.9%)
Abiraterone acetate plus prednisone	20 (14.0%)	55 (21.5%)
Enzalutamide	9 (6.5%)	20 (7.7%)
Docetaxel	37 (26.8%)	71 (27.2%)
Cabazitaxel	2 (1.4%)	4 (1.5%)
Radium-223	5 (3.6%)	5 (1.9%)
Stereotact-T	2 (1.4%)	2 (0.8%)

51% continúan tratamiento con Apalutamida (ITT)

81% continúan tratamiento con Apalutamida (Crossover)

Pacientes que discontinúan por Progresión de Enfermedad

- ≈70% reciben al menos 1 terapia subsiguiente
- ≈55% reciben una terapia que subsiguiente con **impacto en supervivencia**
- 21% reciben Abiraterona + Prednisona
- 25% reciben Enzalutamida
- 27% reciben Docetaxel
- Resto: Caba, Radium...


**Apalutamida, no condiciona tratamientos subsiguientes y te da margen para manejar futuras líneas**



# Seguridad

Adverse Event, n (%) <sup>a</sup>	APA + ADT (n = 524)	PBO + ADT (n = 527)	Crossover (PBO to APA) + ADT (n = 208)
Any TEAE <sup>b</sup>	510 (97.3)	510 (96.8)	174 (83.7)
Grade 3 to 4 TEAE	259 (49.4)	220 (41.7)	57 (27.4)
Any serious TEAE <sup>b</sup>	153 (29.2)	115 (21.8)	29 (13.9)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	62 (11.8)	30 (5.7)	16 (7.7)
TEAE leading to death	20 (3.8)	17 (3.2)	7 (3.4)

- **Mediana duración de tratamiento:**

- Apalutamida + TDA: 39,3 meses
- Placebo + TDA: 20,2 meses 
- Crossover Placebo      APA: 15,4 meses

**Incidencia de Aes cualquier grado, grado 3-4, graves o Aes que conllevan la muerte, similar entre grupos**

# Seguridad

TABLE 3. Exposure-Adjusted Rates of TEAEs of Interest in the Safety Population (N = 1,051)

Category	Apalutamide Plus ADT (n = 524)		Placebo Plus ADT (n = 527)		Placebo to Apalutamide (n = 208)	
	All grades <sup>a</sup>	Grade 3-4 <sup>a</sup>	All grades	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4
Median treatment duration, months (range) <sup>b</sup>	39.3 (0-55.7)		20.2 (0.1-37.0)		15.4 (0.6-18.2)	
Total exposure, patient-years	1,358.9		793.3		243.5	
TEAEs by group form, event (event rate/100 patient-years of exposure) <sup>c</sup>	All grades <sup>a</sup>	Grade 3-4 <sup>a</sup>	All grades	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4
Any TEAE of interest	543 (40.0)	108 (7.6)	178 (22.4)	21 (2.7)	102 (41.9)	16 (6.5)
Skin rash <sup>d</sup>	331 (24.4)	40 (2.9)	66 (8.3)	5 (0.6)	44 (18.1)	8 (3.3)
Fracture <sup>e</sup>	83 (6.1)	21 (1.5)	33 (4.2)	4 (0.5)	5 (2.1)	0
Fall	63 (4.6)	9 (0.7)	64 (8.8)	5 (0.6)	14 (5.7)	0
Ischemic heart disease <sup>f</sup>	45 (3.3)	21 (1.5)	13 (1.6)	5 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Ischemic cerebrovascular disorders <sup>g</sup>	18 (1.3)	11 (0.8)	10 (1.3)	2 (0.3)	7 (2.9)	7 (2.8)
Seizure <sup>h</sup>	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0	0

Tiempo de exposición de Apalutamida más del doble que Placebo

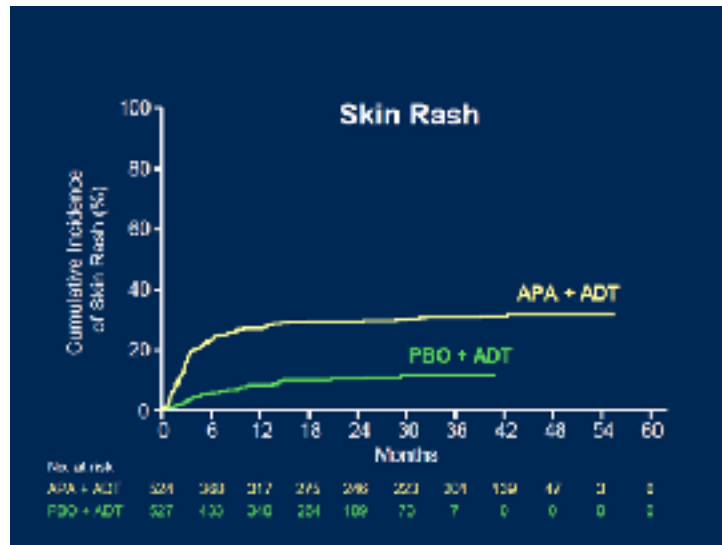


- **Mediana duración de tratamiento:**
- **Apalutamida + TDA: 39,3 meses**
- **Placebo + TDA: 20,2 meses**
- **Crossover Placebo      APA: 15,4 meses**

Hay que tener en cuenta el tiempo de exposición y seguimiento estrecho de los pacientes. Tras ajustar por exposición las diferencias se “reducen”

# Seguridad

---



- **Mayor incidencia acumulada de exantema**
  - Ocorre temprano, <6 meses
  - Alcanza meseta
  - Grado 3-4: 2,9%

# Mensaje para llevarse a casa

---

Nuestros pacientes van a vivir más y mejor, 2 de cada 3 están vivos tras 4 años de tratamiento

Fármaco que te permite planificar los futuros tratamientos del paciente sin interferir en ellos

Bien tolerado y seguro

# EAU 2021

---

# EAU21 VIRTUAL 8-12 July

Cutting-edge Science  
at Europe's largest  
Urology Congress



## Apalutamide for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Outcomes in High-Volume and Low-Volume Disease From the TITAN Final Analysis

P0845

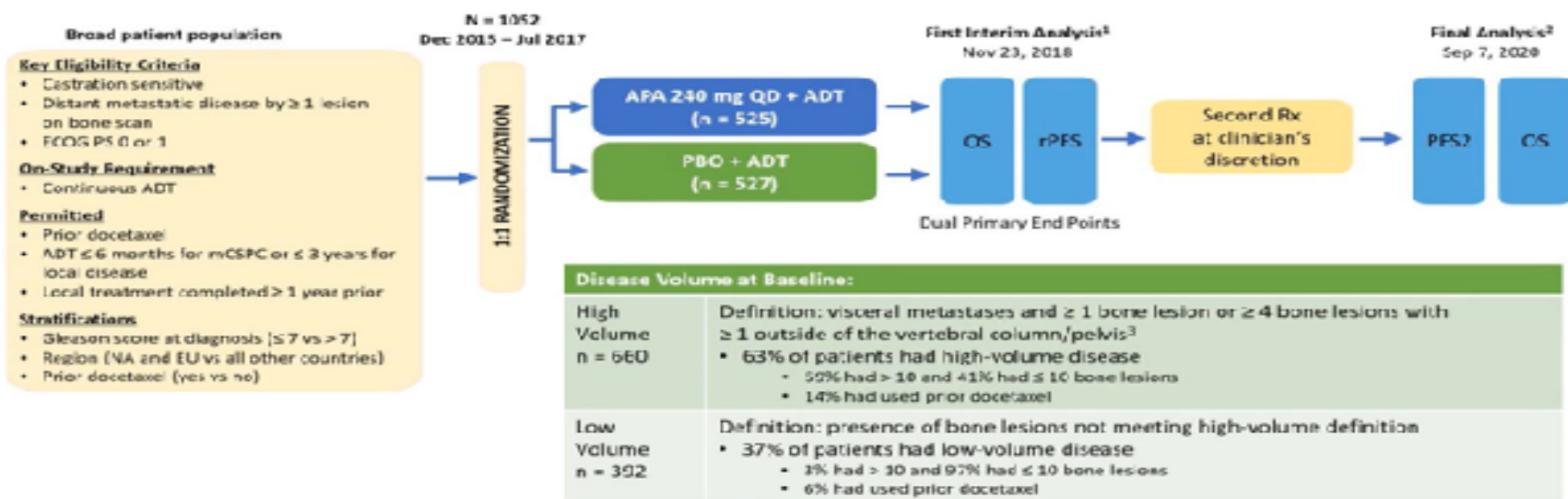
S Chowdhury,<sup>1</sup> A Bjarte I,<sup>2</sup> AS Merseburger,<sup>3</sup> BH Chung,<sup>4</sup> H Uemura,<sup>5</sup> D Ye,<sup>6</sup> M Özgüröglü,<sup>7</sup> AIP de Santana Gomes,<sup>8</sup>  
Á Juárez-Soto,<sup>9</sup> R Given,<sup>10</sup> SD Mundle,<sup>11</sup> A Bhaumik,<sup>11</sup> SD Brookman-May,<sup>12,13</sup> F Lefresne,<sup>13</sup> SA McCarthy,<sup>13</sup> KN Chi,<sup>14</sup> N Agarwal<sup>15</sup>

[www.eau2021.org](http://www.eau2021.org)

<sup>1</sup>Cuy's, King's, and St. Thomas' Hospitals, and Royal Cancer Research Institute, London, UK; <sup>2</sup>Örebro University Hospital, Örebro University, Örebro, Sweden; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Lübeck, Germany; <sup>4</sup>Yonsei University College of Medicine and Gangnam Severance Hospital, Seoul, South Korea; <sup>5</sup>Wakai University Faculty of Medicine, Wakai, Japan; <sup>6</sup>Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China; <sup>7</sup>Osaka University, Osaka, Japan; <sup>8</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>9</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>10</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>11</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>12</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>13</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>14</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil; <sup>15</sup>Unicamp School of Medicine, Uberlândia, Brazil

**EAU** European  
Association  
of Urology

# TITAN Study Design

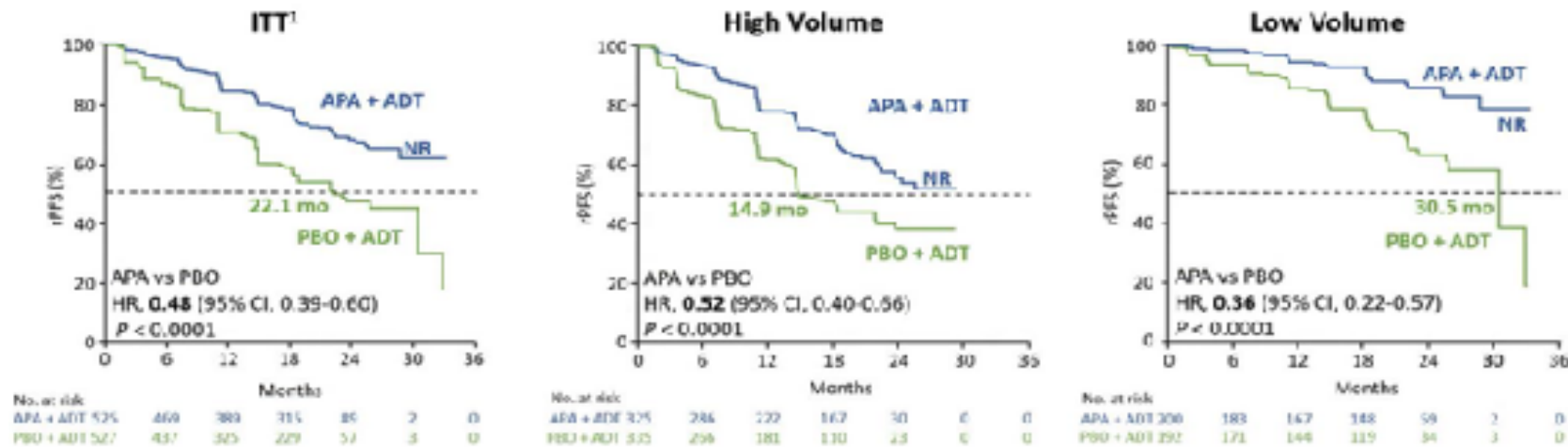


1. Chi KN, et al. *N Engl J Med*. 2019;381(3):343-353. Chikrii, et al. *J Clin Oncol*. 2021;Apr 29 [Epub ahead of print]. 2. Adapted from the definition used in the CHARTED study (Kyriakopoulos DE, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:1000-1007.)

ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamide; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EU, European Union; mCSPC, metastatic castration-sensitive prostate cancer; NA, North America; OS, overall survival; PBO, placebo; rPFS, overall progression-free survival; QD, once daily; PFS<sup>2</sup>, radiographic progression-free survival.

First Interim Analysis: Median 22.7-Month Follow-up (Final Analysis for rPFS)

Independentemente del volumen, beneficio claro de APA

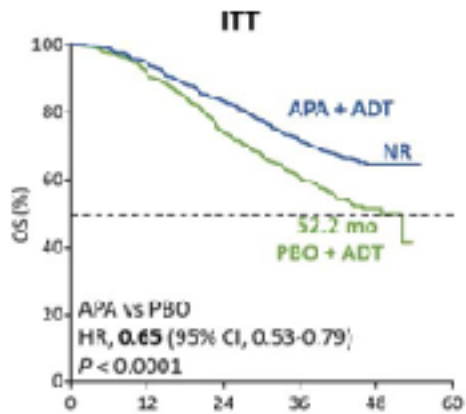


1. Di KN, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:11-24.  
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; NR, not reached.

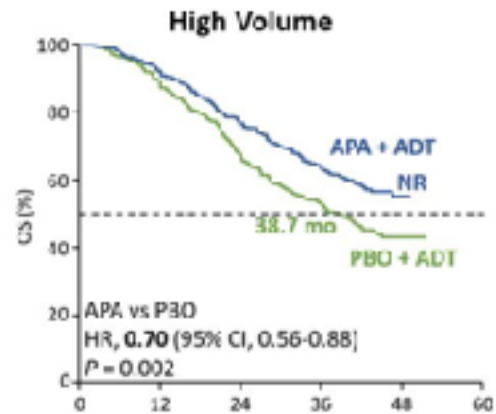


Población ITT

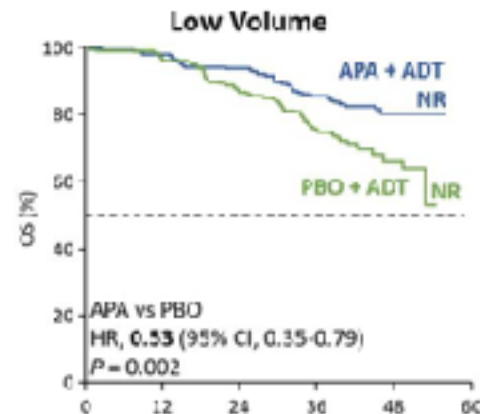
Final Analysis: Median 44.0-Month Follow-up



No. at risk	0	12	24	36	48	60
APA + ADT	525	489	425	362	51	0
PBO + ADT	527	474	374	301	41	0



No. at risk	0	12	24	36	48	60
APA + ADT	325	296	240	195	31	0
PBO + ADT	335	291	211	164	13	0

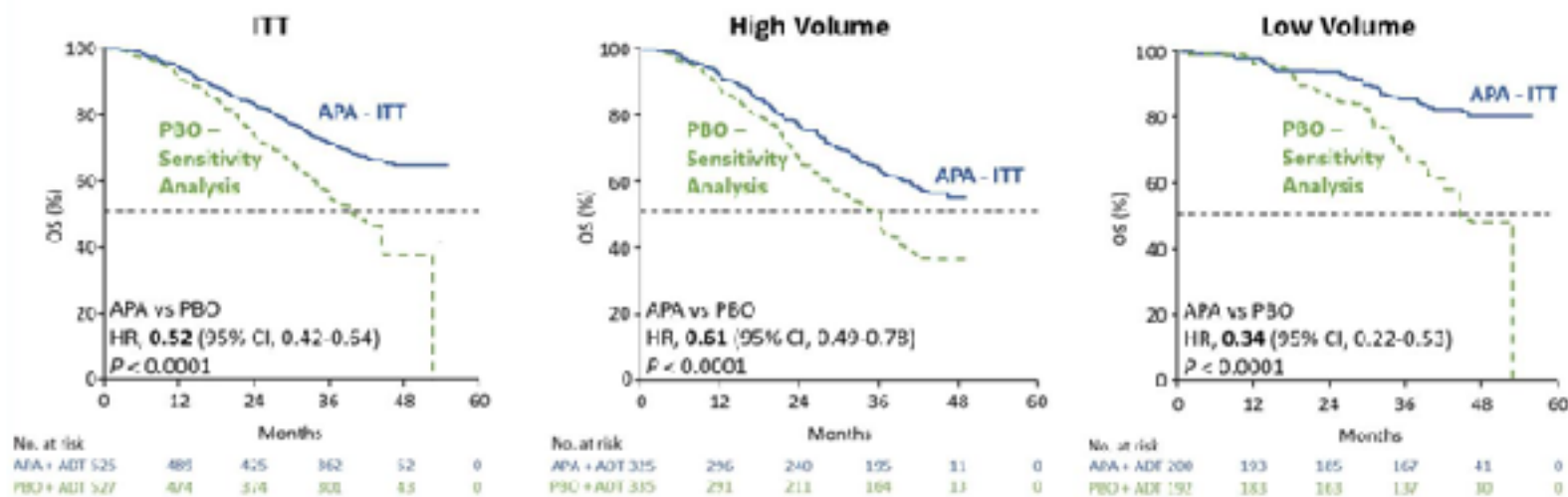


No. at risk	0	12	24	36	48	60
APA + ADT	200	191	185	167	41	0
PBO + ADT	192	181	163	137	30	0

Alto volumen tras 44 meses: >50% siguen vivos (APA)

Bajo volumen tras 44 meses: >80% siguen vivos (APA)

Final Analysis: Median 44.0-Month Follow-up



Bajo volumen:  
"Planicie"

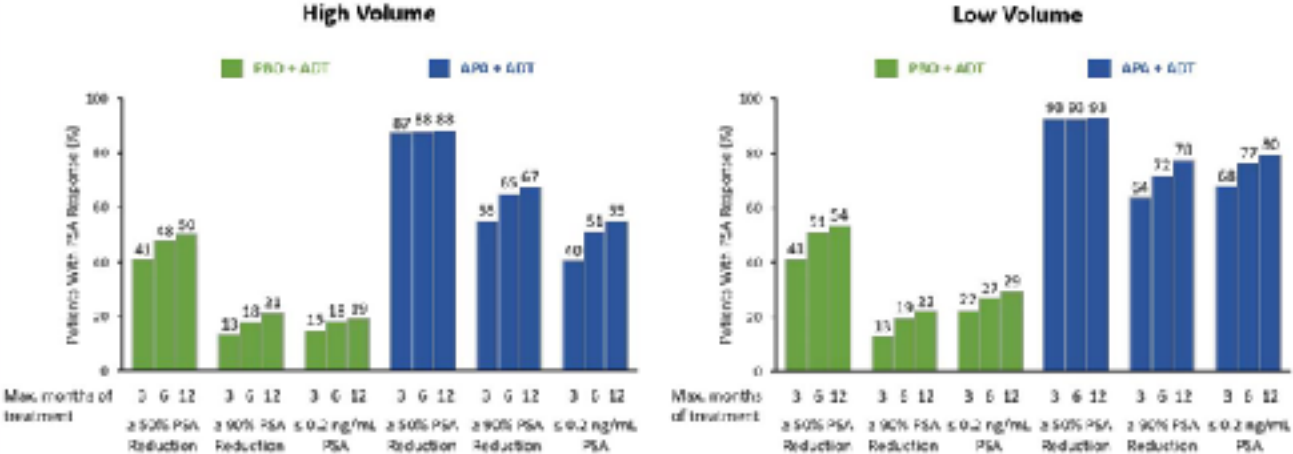
- To account for a large crossover, the true treatment effect on OS was assessed using inverse probability censoring weighted (IPCW) log-rank test (sensitivity analysis)

# Respuesta muy rápida y contundente en mayor parte de los pacientes

**EAU21** | VIRTUAL APA Improved PSA Response in Both High- and Low-Volume Disease  
8-12 July

Necesitamos actuar rápido en el alto Volumen y pensamos en Quimio???

Final Analysis: Median 44.0-Month Follow-up



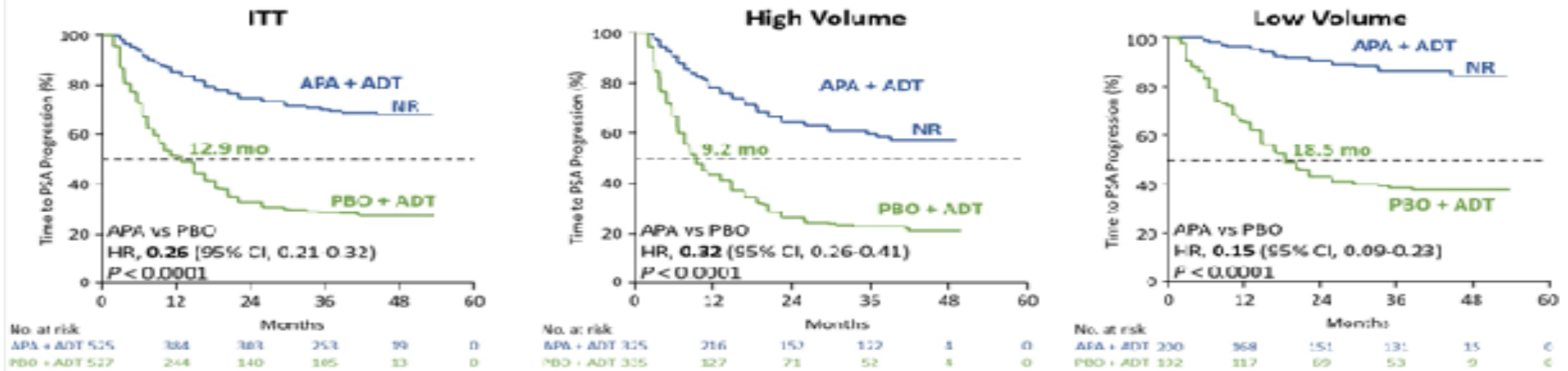
# Sin progresar por PSA

**EAU21**

VIRTUAL  
8-12 July

**APA Improved Time to PSA Progression in Both High- and Low-Volume Disease**

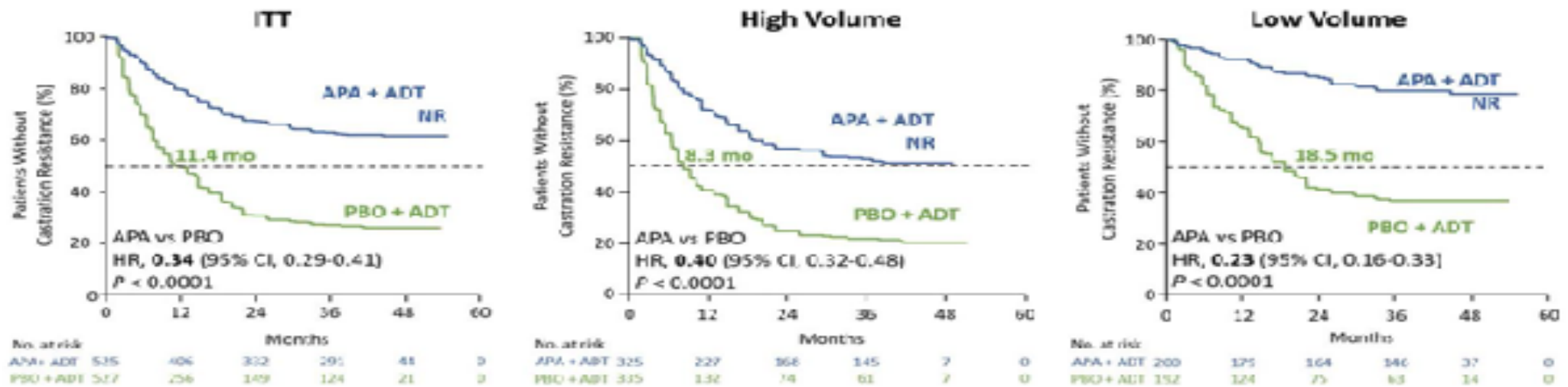
Final Analysis: Median 44.0-Month Follow-up



# Cuánto tiempo tarda en hacerse resistente??

**EAU21** | VIRTUAL **APA Delayed Time to Castration Resistance in Both High- and Low-Volume Disease**  
8-12 July

Final Analysis: Median 44.0-Month Follow-up

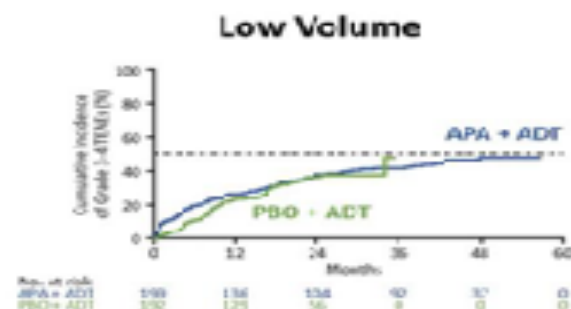
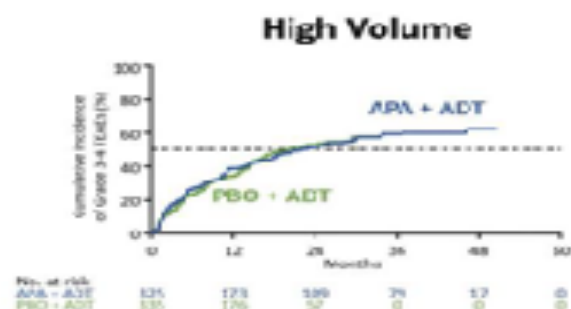


Time to castration resistance was defined as time from randomization to radiographic disease progression, PSA progression per Prostate Cancer Working Group 2 criteria, or symptomatic skeletal event, whichever occurred first.

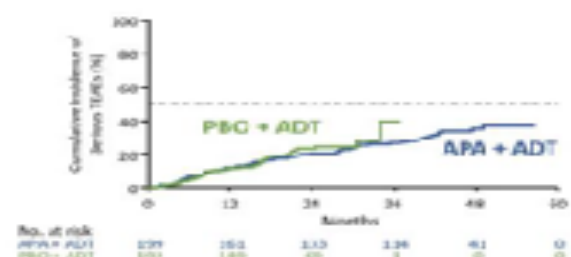
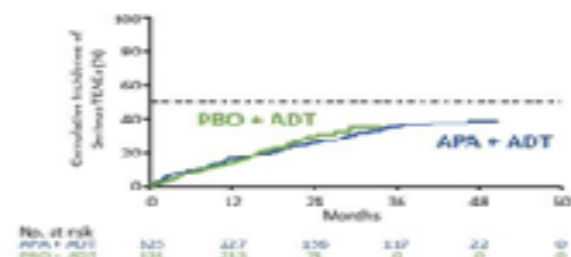
# Consistent Safety Profile of APA in High- and Low-Volume Disease

Final Analysis: Median 44.0-Month Follow-up

Grade 3-4 TEAEs:



Serious TEAEs:



TEAE, treatment-emergent adverse event.

# Conclusiones

---

En TITAN los pacientes CPHSm independientemente del volumen de la enfermedad APA mejora significativamente a TDA sola tanto en:

- rPFS
- OS
- Tiempo a progresión por PSA
- Tiempo a resistencia a castración

Se observó el efecto a largo plazo de APA a pesar del aprox 40% que cruzaron de PBO a APA después de abrir el ciego

La respuesta del PSA fue igual de rápida e intensa después del tratamiento con APA, independientemente del volumen de enfermedad

El perfil de seguridad de APA en alto y bajo volumen es consistente con los análisis previos, aunque la exposición es mayor