

Pokroky v léčbě karcinomu prostaty

Medlov 2023

Jiří Navrátil

Osnova

- Novinky v diagnostice – PSMA a MR
- mHSPC
- nmCRPC
- mCRPC
- Novinky v léčbě CaP 2023

Diagnostika

- **PSA, fPSA, PHI**
 - diagnostika, monitorace úspěšnosti léčby nebo PD choroby
 - hladina koreluje s věkem a objemem prostaty

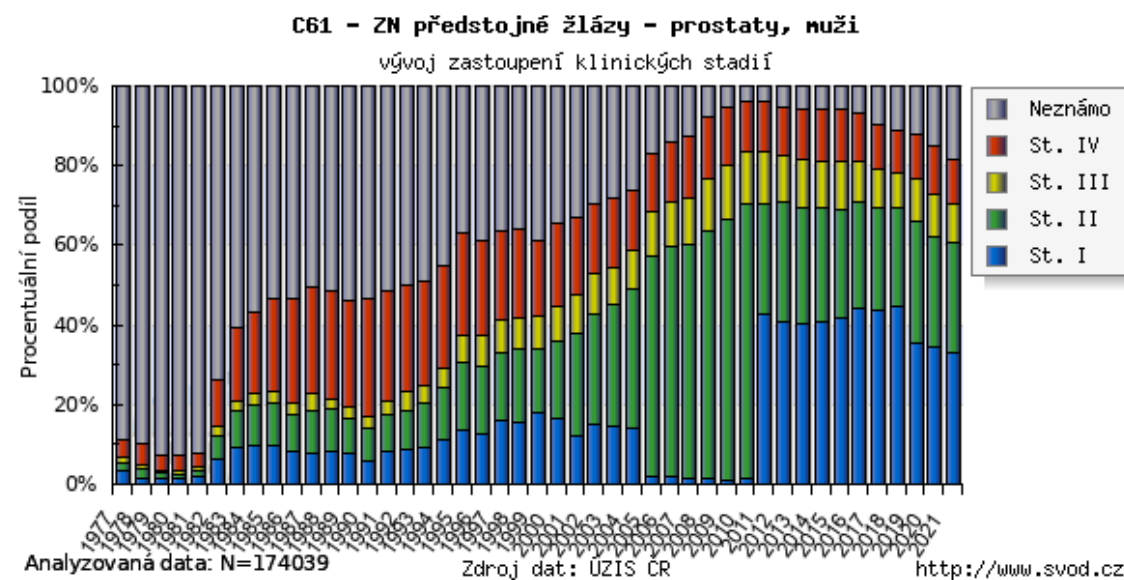
- **Per rektum** (důležité při stagingu!)

- TRUS (posouzení šíření do okolních struktur, cílený odběr bioptických vzorků) a **biopsie prostaty**

- **MR prostaty DWI**

- Základem vyšetření je **CT trupu a scinti skeletu** dle rizika

- Ve vybraných případech PET/CT cholin, **Ga-PSMA PET/CT**



PI-RADS (Prostate Imaging Reporting And Data System)

Co to je? Strukturované a standardizované posouzení a popis nálezu MR prostaty

cíl?

- + zlepšení diagnostiky/stagingu
- + usnadnění případné cílené biopsie
- + upřesňuje doporučení k intervenci vs. observaci

Co obsahují doporučení?

- Stanovení minimálních akceptovatelných parametrů pro MR vyšetření prostaty
- Stanovení jednoduché a standardizované terminologie v popisu radiologického nálezu
- Edukace radiologů v psaní nálezů a redukce přílišné variability v interpretaci obrazů, zlepšení interdisciplinární komunikace s kliniky

PI-RADS verze 1 vznikla v roce 2007

PI-RADS verze 2 vznikla v roce 2015

--- *BI-RADS 1-5 u MMG prsu*

PI-RADS klasifikace, verze 2

- PI-RADS v.2 používá 5 bodovou škálu rizika přítomnosti karcinomu prostaty, získanou kombinací zjištěných změn při multiparametrickém vyšetření MR, v každé podezřelé lézi v parenchymu žlázy
- **PI-RADS kategorie:**
 - **PI-RADS 1 - velmi nízká** (riziko přítomnosti CaP je vysoce nepravděpodobné)
 - **PI-RADS 2 - nízká** (CaP je pravděpodobně nepřítomen)
 - **PI-RADS 3 - střední** (přítomnost CaP je nejasná)
 - **PI-RADS 4 - vysoká** (CaP je pravděpodobně přítomen)
 - **PI-RADS 5 - velmi vysoká** (CaP je vysoce pravděpodobný)

Dle PI-RADS klasifikace doporučujeme další postup – sledování či biopsie

PI-RADS	Riziko pro signifikantní CaP	Co dělat	Ca rate
1	výrazně nízké	-	0,0-1,3% risk Ca
2	nízké	-	0,0-1,3/ risk Ca
3	neurčité	MR kontrola za 9-12 měsíců	15%
4	vysoké	biopsie	27%
5	výrazně vysoké	brzká biopsie	88%

- Kategorie jsou založeny jen na MR znacích a neměly by se slučovat s jinými faktory (PSA, fyzikální nález, klinická historie, výběr léčby)
- Biopsie je doporučována pro kategorie PI-RADS 4 a 5

Staging zobrazovací metody

S narůstajícím rizikem stoupá pravděpodobnost vzdálené diseminace a dle toho bychom měli indikovat zobrazovací stagingová vyšetření:

- U pacientů s **nízkým rizikem** nepoužívat další zobrazovací metody (CT, scintigrafie)
- Se **středním rizikem** od ISUP ≥ 3 (\geq GS 4+3) je vhodné CT břicha a pánve a scintigrafie skeletu
- S **vysokým rizikem** by mělo být provedeno CT trupu a scintigrafie skeletu, ev. moderní zobrazovací metody: 18F-cholin PET/CT nebo ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT vyšetření.

Ga-PSMA PET/CT indikace

- Od jara 2021 dostupné standardně/SLP


- Od ledna 2023 rozšíření indikací

68Ga-PSMA PET/CT je indikováno:


- 1) u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty k upřesnění stagingu před plánovanou kurativní léčbou
- 2) u pacientů s biochemickou progresí po kurativní léčbě při hodnotě PSA nad 0,2ug/l nebo perzistující hodnotou PSA po RP ev. po selhání primární hormonální léčby, u pacientů u nichž přichází v úvahu kurativní záchranná léčba, ev. je zvažována cílená radionuklidová terapie s ligandy PSMA.

Karcinom prostaty - přehled stádií

- Nově dg. karcinom prostaty

- Lokalizovaný 
 - nízce rizikový
 - středně
 - vysoce

- Lokálně pokročilý

- Diseminovaný (mHSPC) 
 - High Risk
 - High Volume
 - OligoMTS

- Nemetastatický kastračně rezistentní CaP (nmCRPC, CRPC M0)
- Metastatický kastračně rezistentní CaP (mCRPC)

Lokalizované onemocnění – léčba nízké rizikového onem

- RP ± pánevní lymfadenektomie (dle nomogramu – Partin, Briganti, MSKCC)
- kurativní radioterapie ± hormonoterapie neoadjuvantní/konkomitantní/adjuvantní
- aktivní sledování (active surveillance), nebo pečlivé vyčkávání (watchful waiting)

Aktivní sledování I

- **Co to je?**

Aktivní přístup s cílem oddálit kurativní zákrok: RP či RT

- **Koho sledujeme?**

Majoritně pacienty s nízkým rizikem

- Závisí na celkovém stavu, komorbiditych, postoji pacienta k léčbě (věk!, sexuální aktivita) a předpoklad přežití!
- Nomogramy rizika, např.: www.mskcc.org/nomograms/prostate

- **Jak sledujeme?**

Dle protokolu: MR, PSA a re-biopsie

EAU	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Pre-defined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, mpMRI, re-biopsy	Not pre-defined, but dependent on development of symptoms of progression
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimise treatment-related toxicity without compromising survival	Minimise treatment-related toxicity
Comments	Low-risk patients	Can apply to patients with all stages

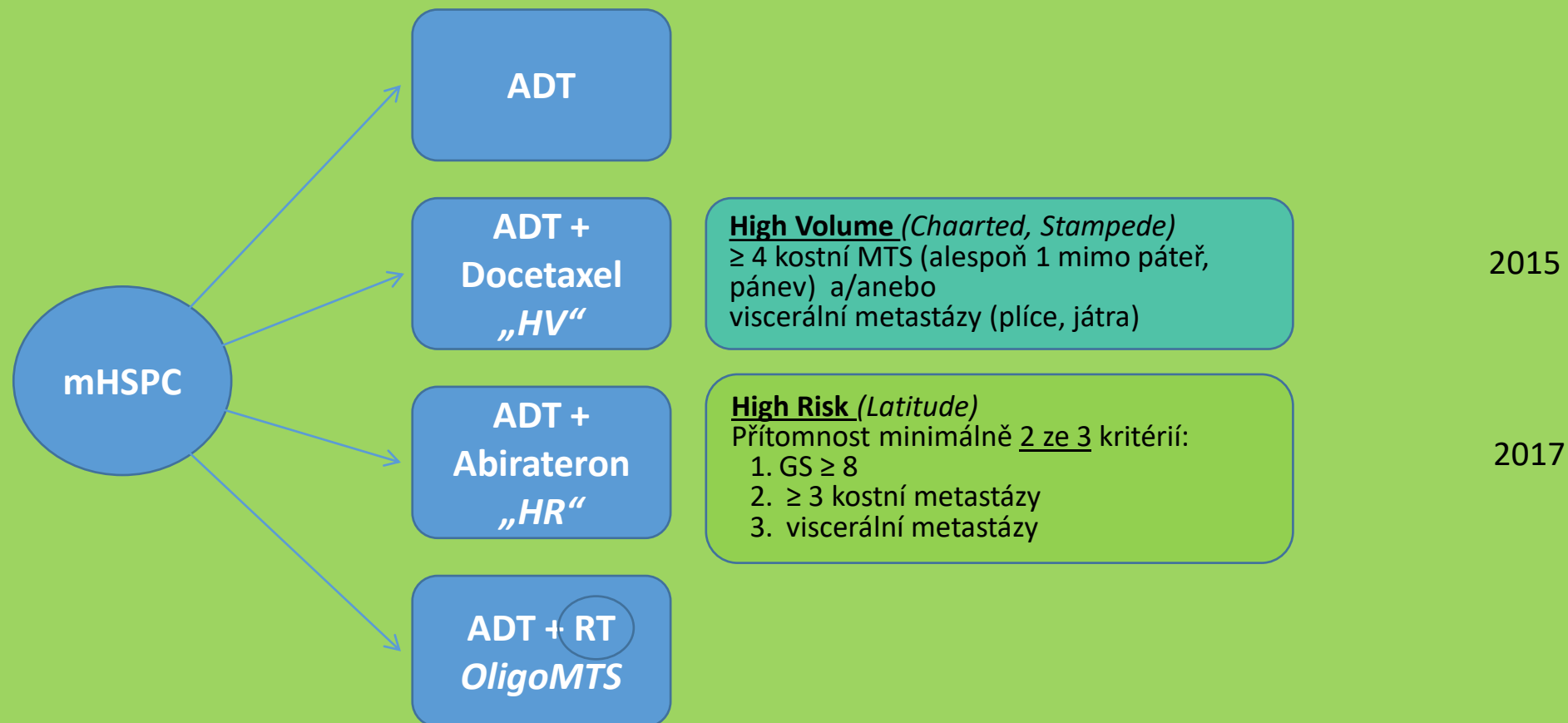
Aktivní sledování II

PRECISE score – vývoj změn na MR

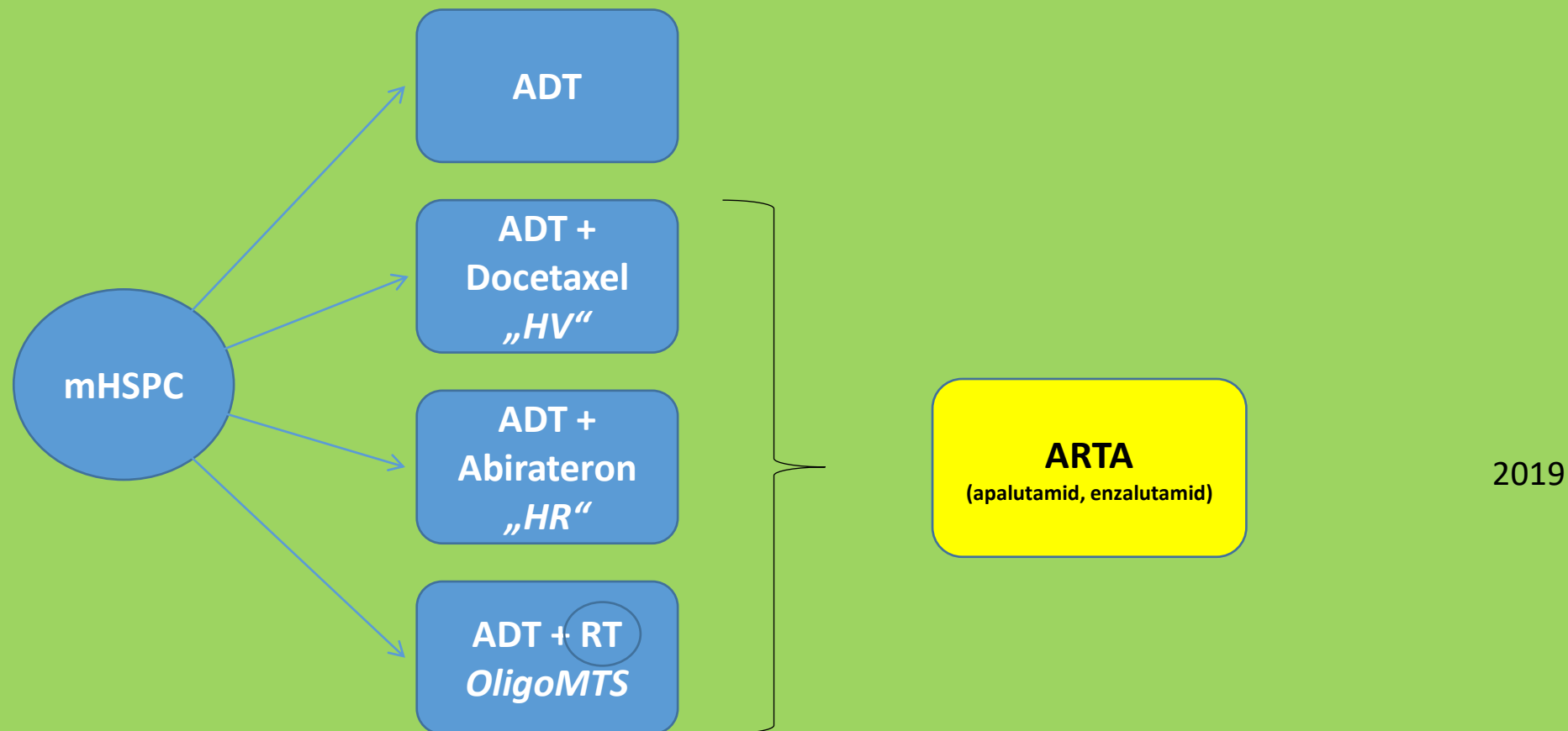
Při AS využíváme např. PRECISE score k posouzení pravděpodobnosti klinicky významné radiologické progresse

PRECISE score	Assessment of likelihood of radiological progression
1	Resolution of previous features suspicious on MRI
2	Reduction in volume and/or conspicuity of features suspicious for prostate cancer
3	Stable MRI appearance: no new focal/diffuse lesions
4	Significant increase in size and/or conspicuity of features suspicious for prostate cancer
5	Definite radiologic stage progression (ECE, SV involvement, LN involvement, metastasis)

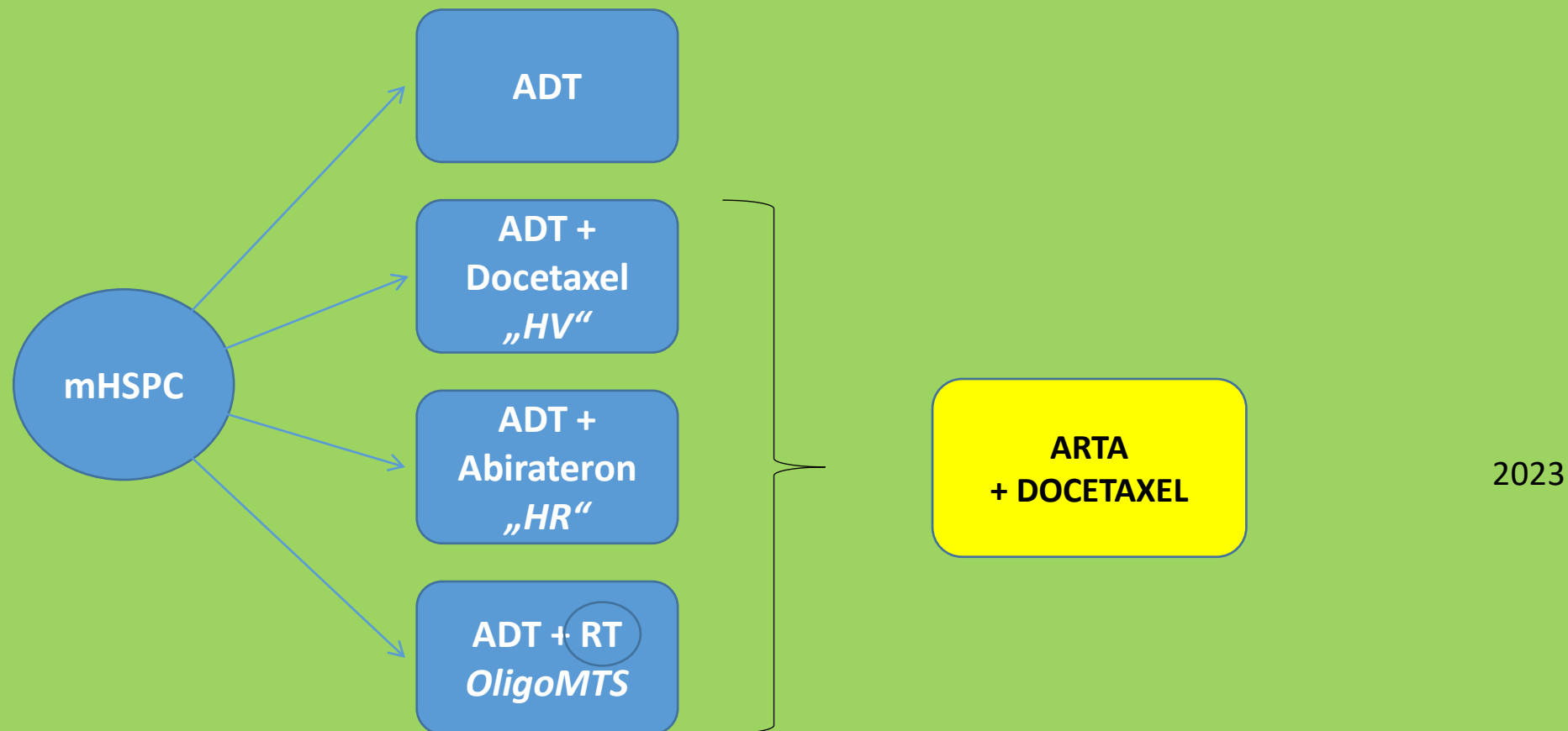
Hormon senzitivní diseminovaný CaP



Hormon senzitivní diseminovaný CaP



Hormon senzitivní diseminovaný CaP



studie CHAARTED

studie III. fáze, 790 pacientů

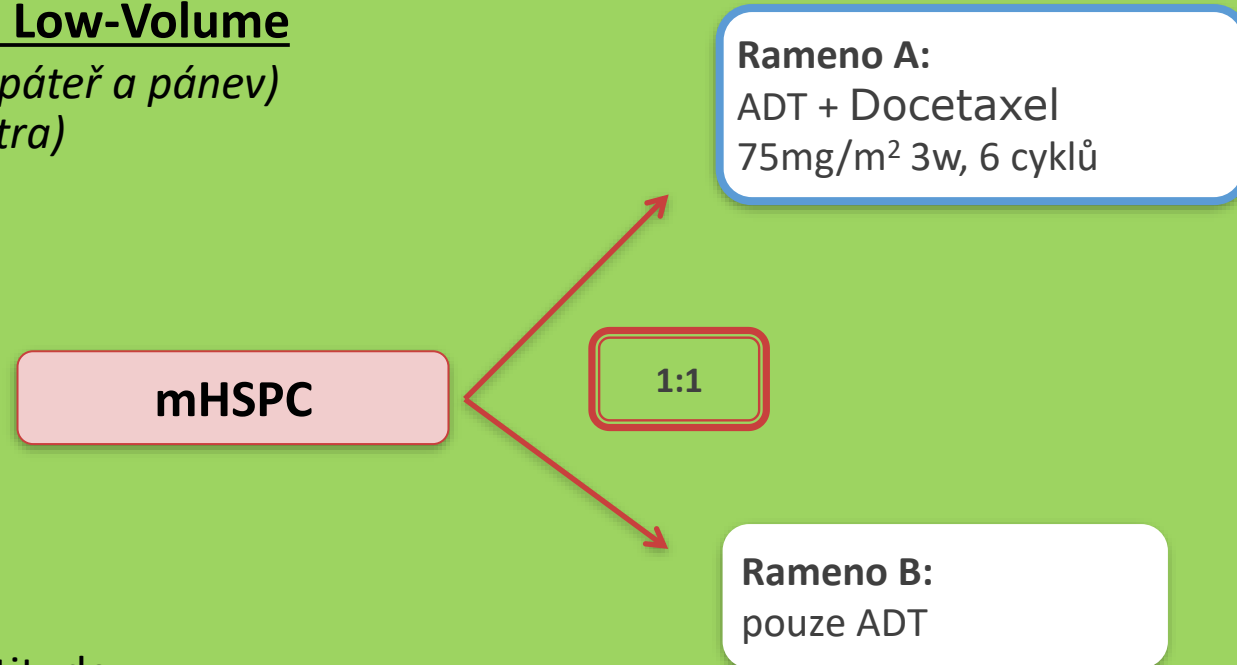
ECOG 0-2

ADT max 4 měs před randomizací

Docetaxel bez prednisonu

Stratifikace na **High-Volume a Low-Volume**

*≥ 4 kostní MTS (alespoň 1 mimo páteř a pánev)
a/anebo viscerální MTS (plíce, játra)*

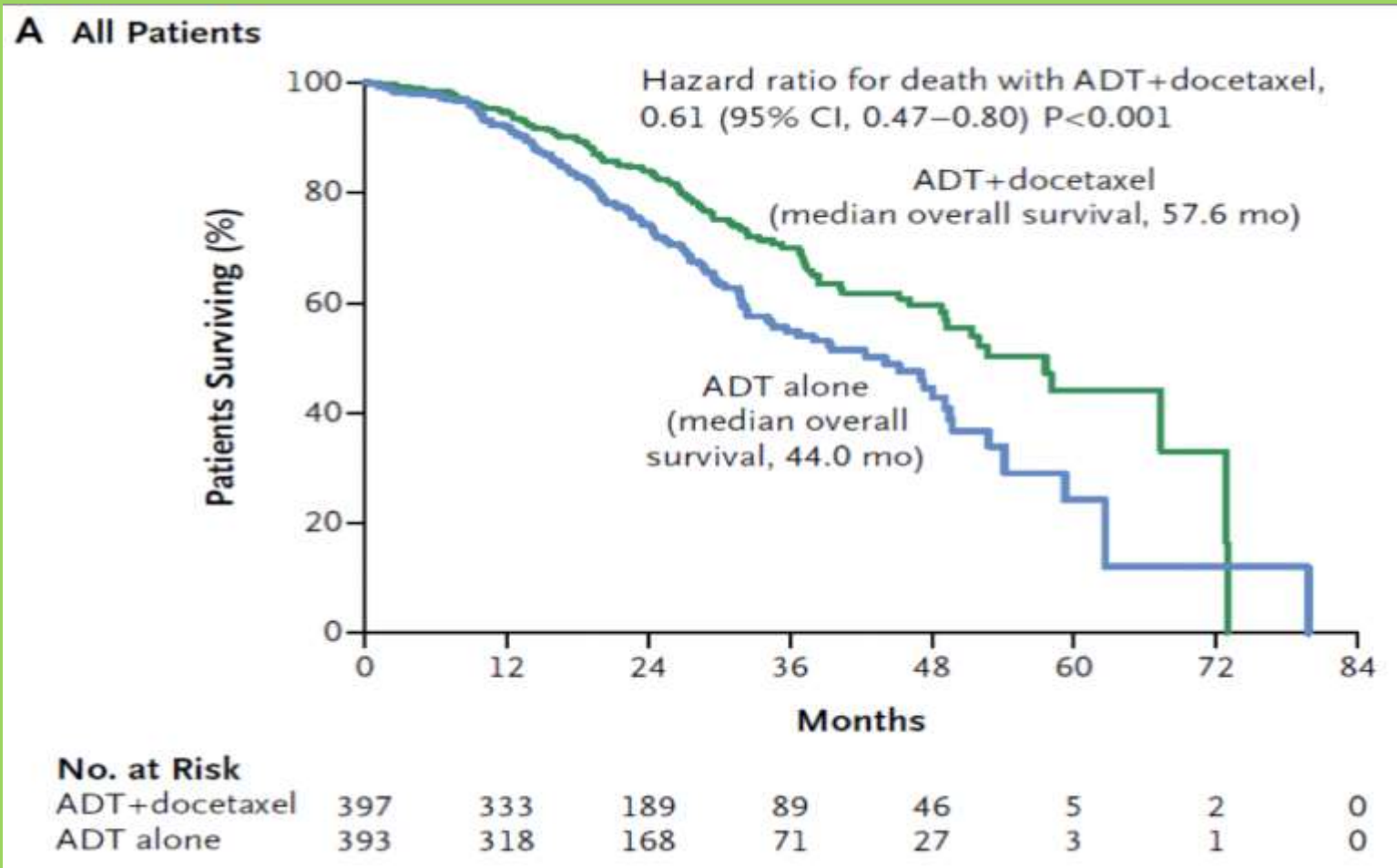


Rozdílná kohorta pac. ve srovnání s Latitude:

Gleason Score ≥ 8 60% pac,

28% mělo primárně RP či RT

CHAARTED výsledky



- HV skupina:

ADT+D: **51,2 měs**

ADT: **34,4 měs.**

HR: 0,63

Rozdíl 16,8m



high volume disease: viscerální metastázy a/nebo ≥ 4 kostní metastázy

Studie LATITUDE

Nově diagnostikovaní (n=1199) pacienti s high-risk mHSPC

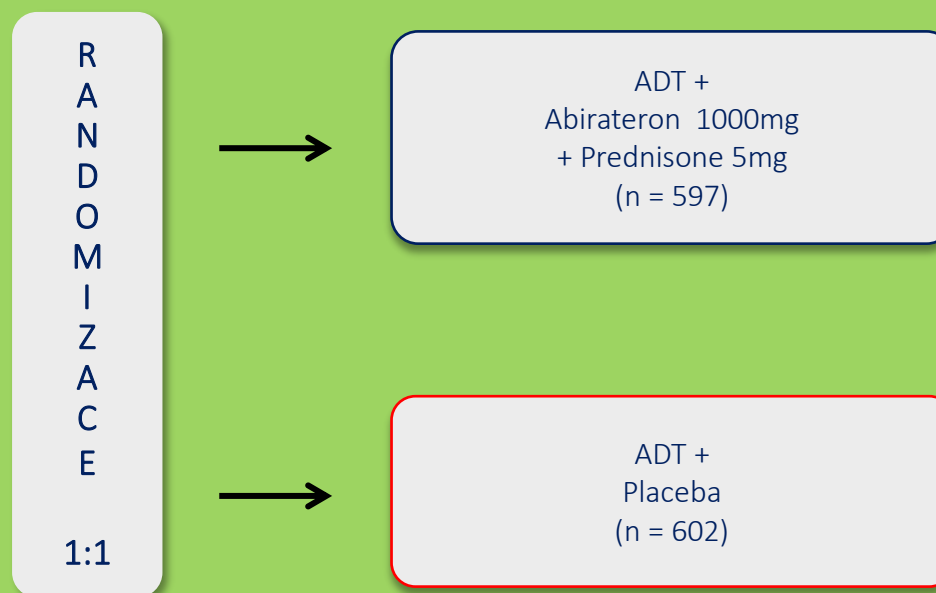
2 ze 3 kritérií:

- Gleason ≥ 8
- ≥ 3 kostní MTS na scintii
- Měřitelné viscerální MTS

- ECOG PS (0-2)

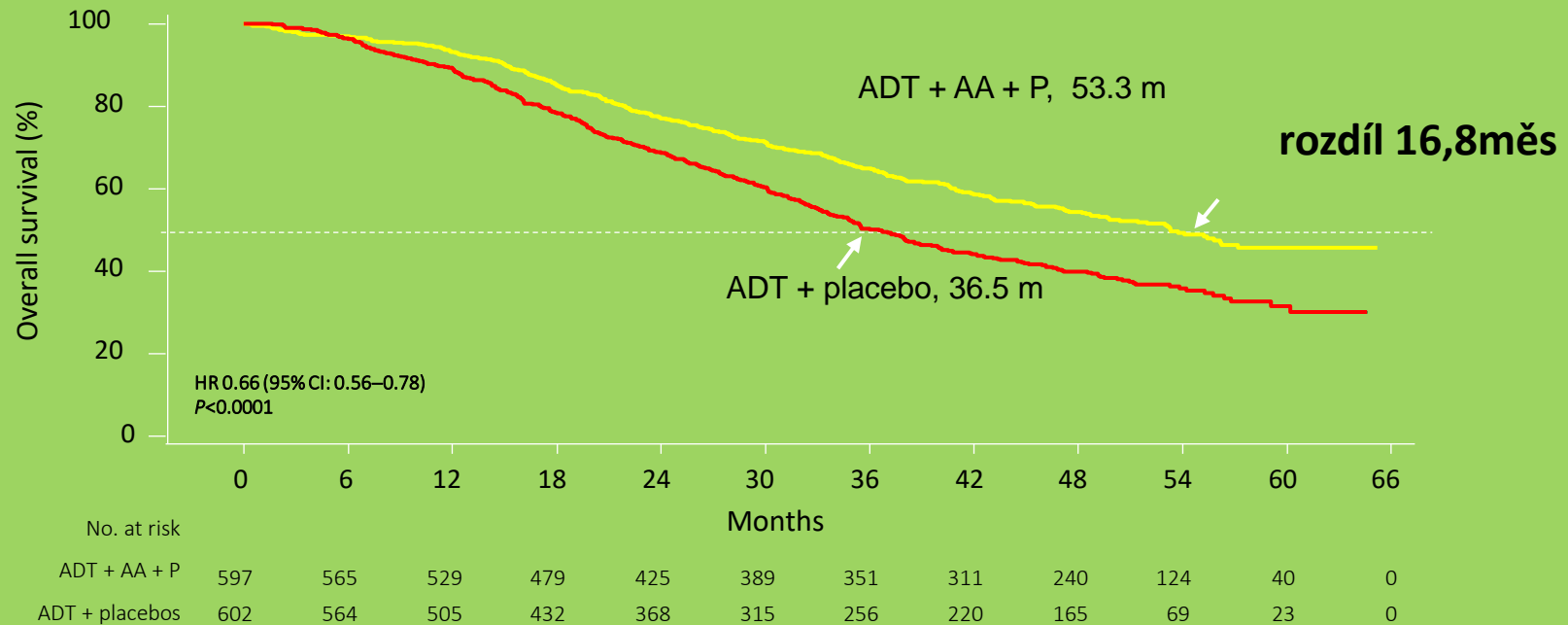
Vylučovací kritéria:

- Low risk onemocnění,
- Předchozí léčba docetaxel či lokální léčba (RP, RT)



- Primární cíl: OS, rPFS
- Sekundární cíle: doba do PSA progrese, do vzniku bolestí, do započtení CHT, do skeletální příhody

Celkové přežití

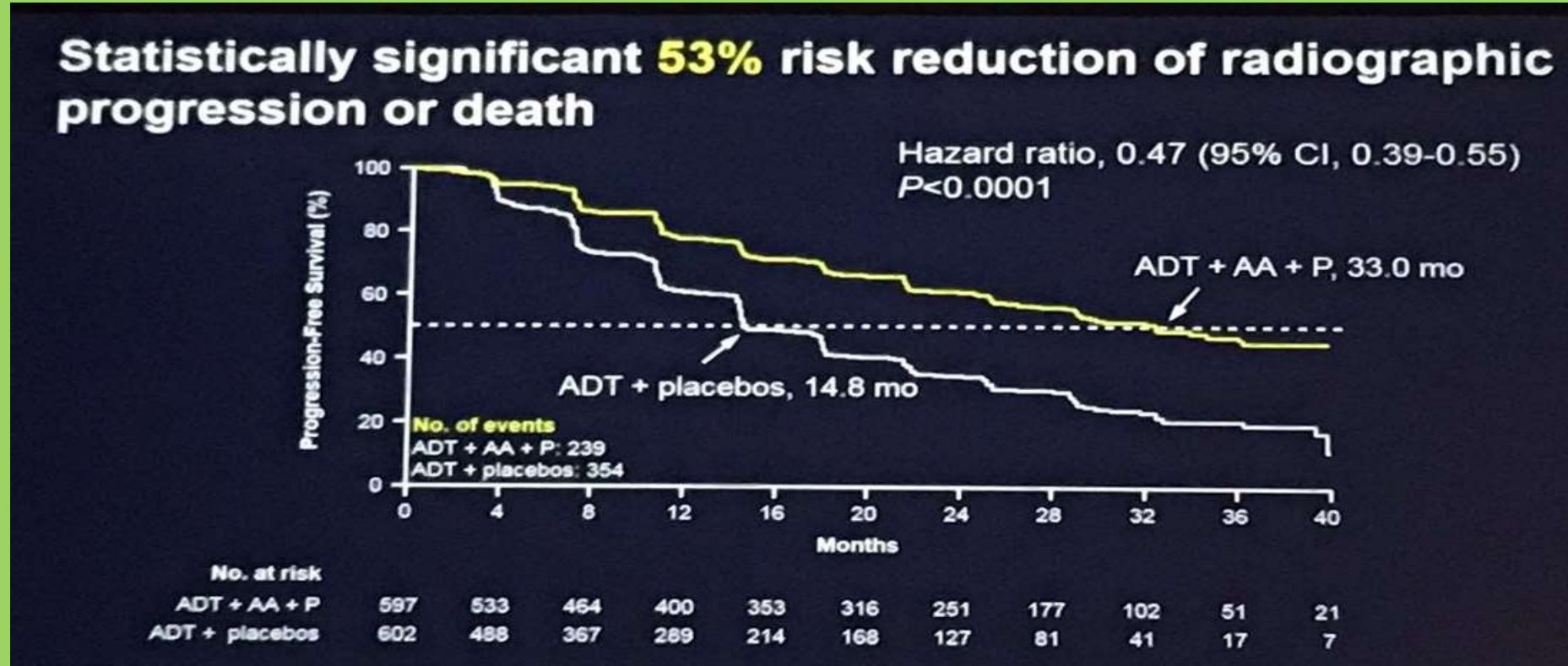


Median doby léčby:
ADT + AA + P: 25.8 m
ADT + placebo: 14.4 m

Bez nežádoucí události:
ADT + AA + P: 275 (46%)
ADT + placebo: 343 (57%)

Celkové přežití ve 3 letech:
ADT + AA + P: 66%
ADT + placebo: 49%

Doba do radiologické progrese



- rPFS 33 vs. 14,8m
- Doba do elevace PSA: 33,2 vs. 7,4m

Studie TITAN

Populace pacientů "All-comer"

Klíčová vstupní kritéria

Hormon sensitivní

Nově diagnostikovaný i po progresi z předchozího stádia

Vzdálené metastatické onemocnění s ≥ 1 lézí na kostním skenu

ECOG PS 0 - 1

Studijní požadavek

Podávání ADT

Povoleno

Předchozí docetaxel

ADT ≤ 6 měsíců pro mHSPC nebo ≤ 3 roky pro lokalizované onemocnění

Ukončená léčba lokalizovaného onemocnění před více než rokem

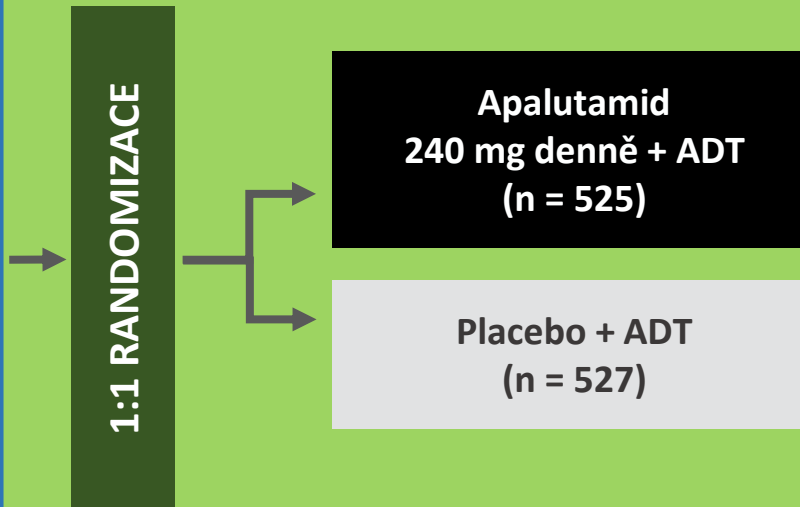
Stratifikace

Gleason score při diagnóze (≤ 7 vs ≥ 8)

Předchozí docetaxel (ano vs ne)

N = 1052

Prosinec 2015 – Červenec 2017



ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status;
PSA, prostatický specifický antigen; rPFS, přežití bez radiografické progresse.

Duální primární cíl:

- OS
- rPFS

Sekundární cíle

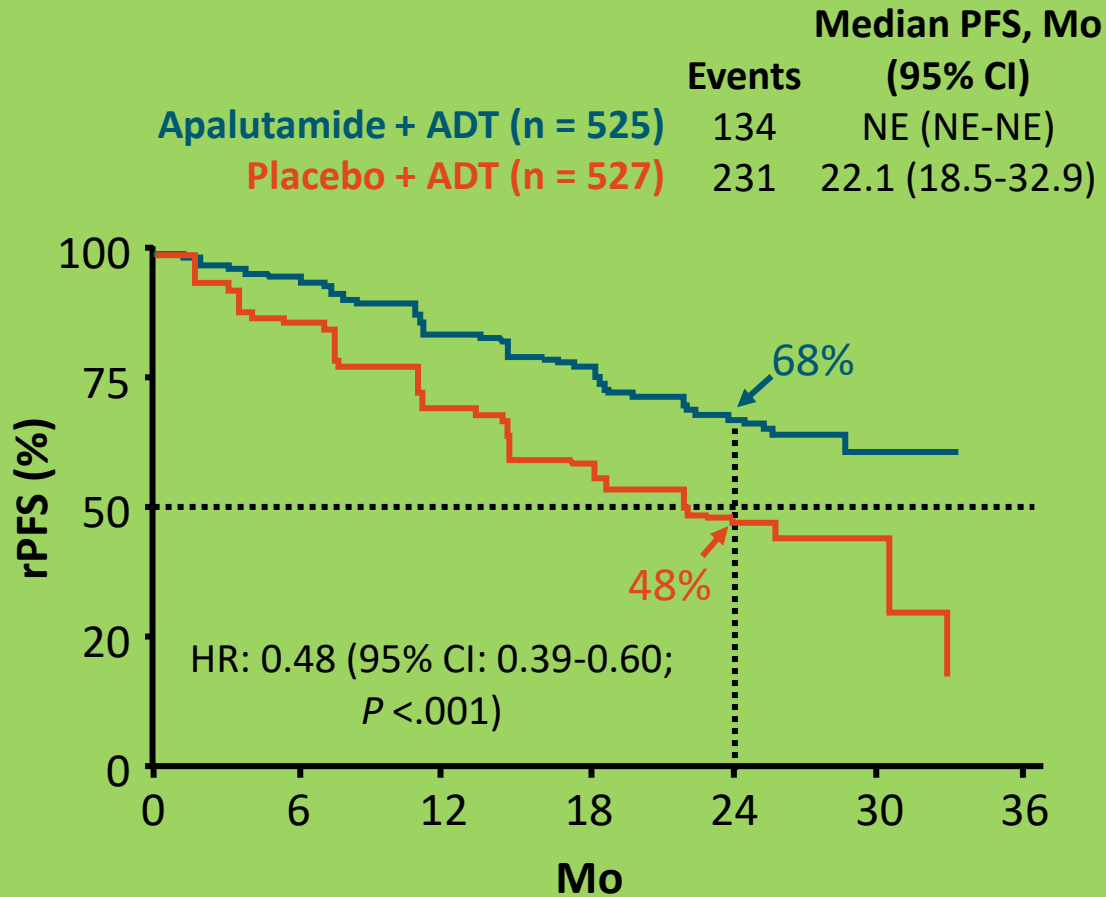
- Čas do cytotoxické chemoterapie Čas do progresse bolesti
- Čas do chronického užívání opioidů
- Čas do skeletální události

Exploratorní cíle

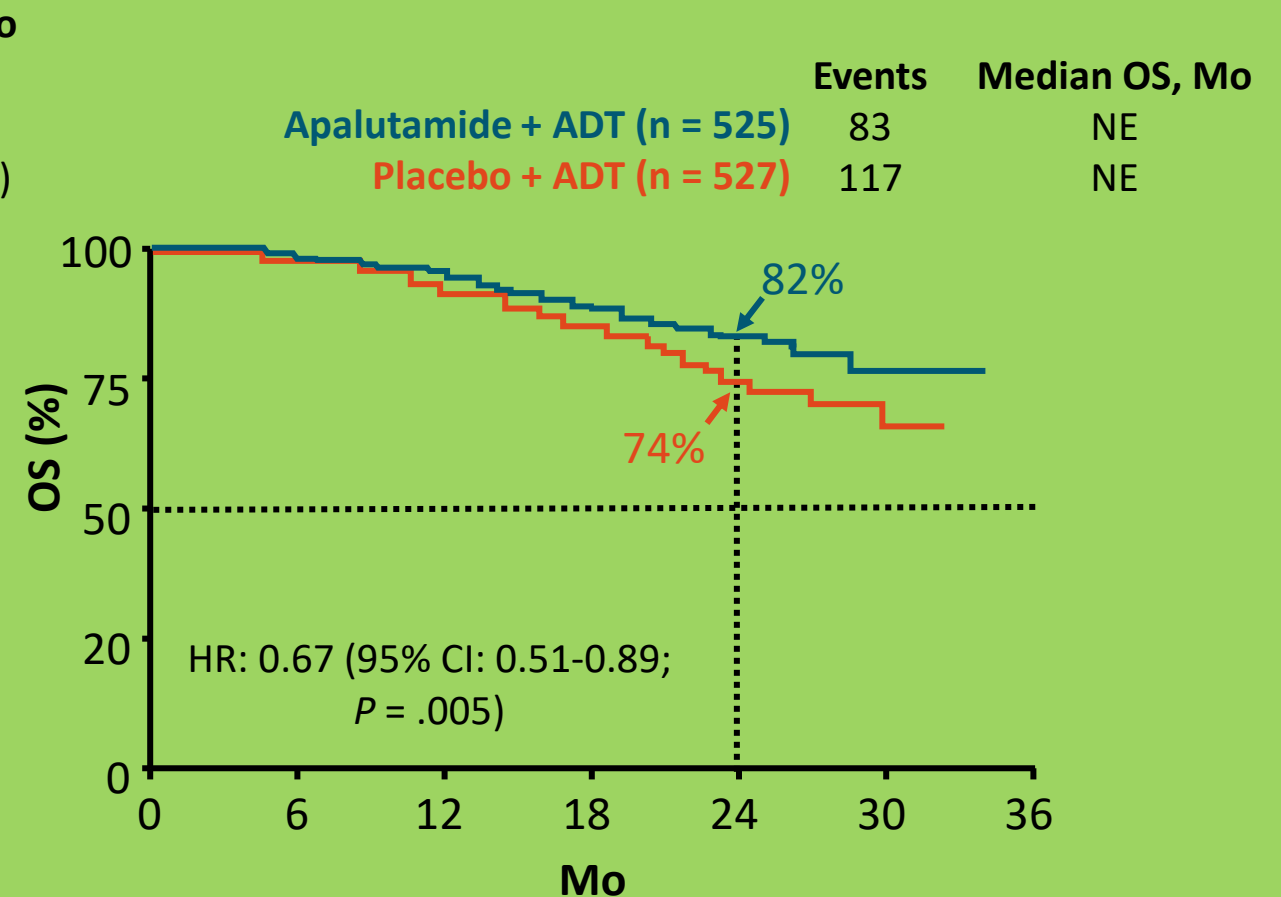
- Čas do PSA progresse
- Čas do progresse na sekundární linii léčby (PFS2)
- Čas do symptomatické progresse

TITAN: Apalutamide for mCSPC

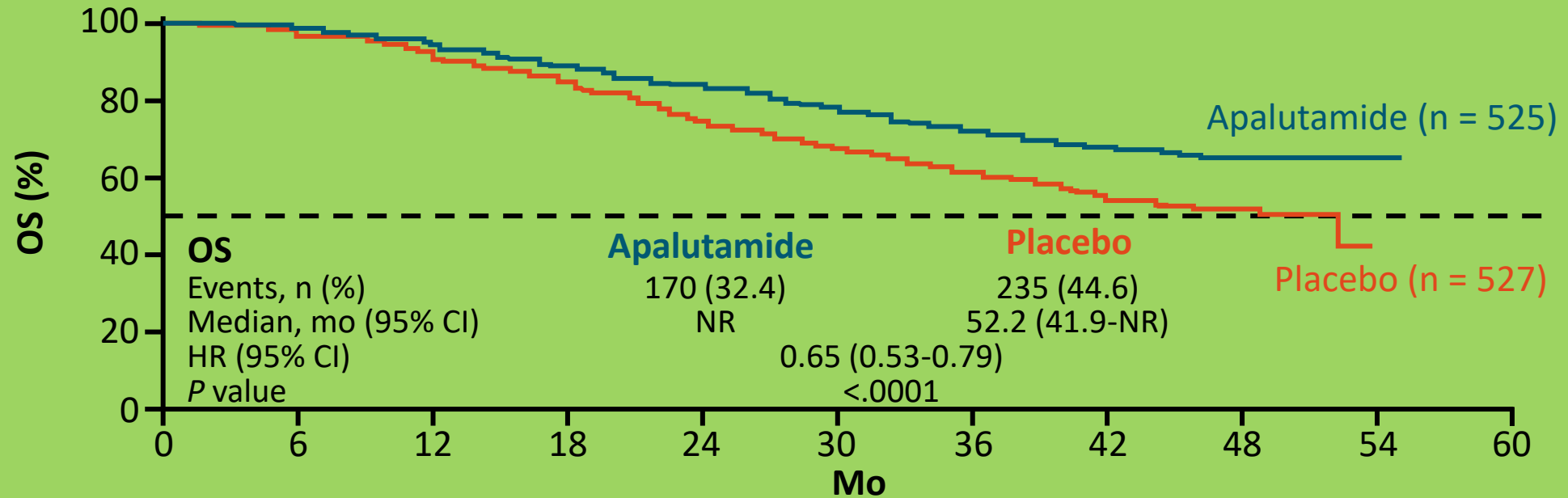
Radiographic PFS



Overall Survival



TITAN: Final OS Analysis



Subgroup	Events, n/N		Median OS, Mo		HR (95% CI)
	Apalutamide	Placebo	Apalutamide	Placebo	
Prior docetaxel use					
▪ Yes	21/58	17/55	NR	NR	1.12 (0.59-2.12)
▪ No	149/467	218/472	NR	48.7	0.61 (0.50-0.76)
Disease volume					
▪ High	134/325	175/335	NR	38.7	0.70 (0.56-0.88)
▪ Low	36/200	60/192	NR	NR	0.52 (0.35-0.79)

nmCRPC (CRPC M0)

- pacienti po primární léčbě (RT/RP)
- běží trvalá ADT
- elevace PSA

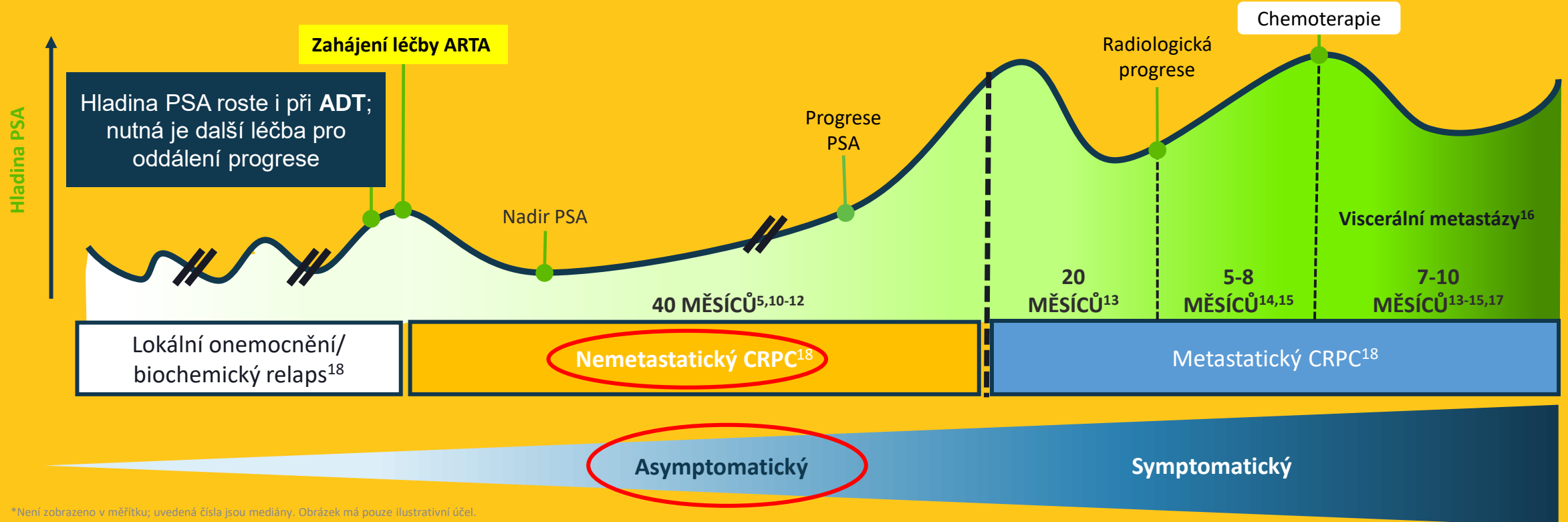
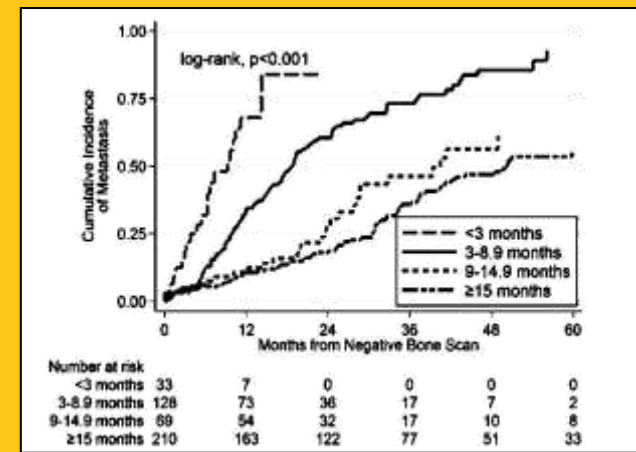
- Při PSA > 2ng/ml a PSA DT < 10 měs
- CT trupu a scinti skeletu, pokud není potvrzena vzdálená diseminace ... vysoce rizikový nmCRPC
 - od 1/2021 apalutamid (Erleada) – Spartan
 - od 6/2021 darolutamid (Nubeqa) – Aramis
 - od 5/2023 enzalutamid (Xtandi) – Prosper

nmCRPC

Negativní radiologický
nález metastatického
onemocnění podle
konvenčních
zobrazovacích metod¹



Bez příznaků nádorového
onemocnění vyjma nežádoucích
účinků souvisejících s předchozí
nebo probíhající léčbou
karcinomu prostaty¹



*Není zobrazeno v měřítku; uvedená čísla jsou mediány. Obrázek má pouze ilustrativní účel.

1. Selli C et al. Prostate Cancer. 2014;2014:472949. 2. Fizazi K, et al. Presentováno na: ASCO; 31. května -4. června, 2019; Chicago, IL, USA. Abstrakt č. 5000.

3. Tombal B et al. Presentováno na: EAU; 16.-18. března, 2018; Kodaň, Dánsko. Abstrakt č. 605. 4. Small EJ et al. Presentováno na: AUA; 18.-21. května, 2018; San Francisco, CA, USA. Abstrakt č. MP52-20.

5. Ryan CJ, et al. J Urol. 2018;200:344-352. 6. Kurth H et al. J Clin Oncol. 2005;23(suppl 16):4747. 7. Parker C et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223. 8. NUBEQA® (darolutamid) SPC; Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019. 9. Xofigo® (radium-223) SPC. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019. 10. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2019;380:1235-1246. 11. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2018;378:1408-1418. 12. Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018;378:2465-2474.

13. Beer TM et al. Eur Urol 2017;71:151-154. 14. Beer TM et al. N Engl J Med. 2014;371:424-433. 15. Ryan CJ, et al. N Engl J Med. 2013;368:138-148. 16. Pezaro CJ, et al. Eur Urol. 2014;65(2):270-273.

17. Ryan CJ, et al. Lancet Oncol. 2015;16(2):152-160. 18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®. Prostate Cancer. v1. 2020.

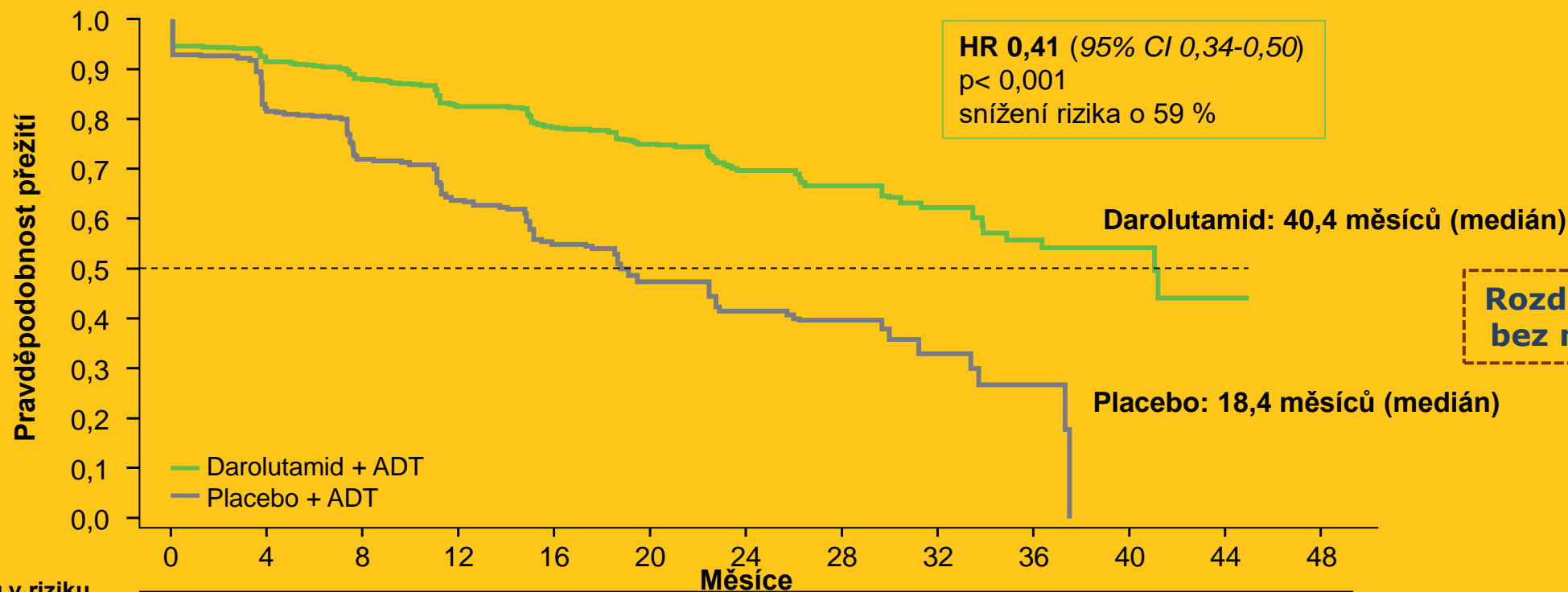
DESIGN STUDIE ARAMIS

2019



MEDIÁN PŘEŽITÍ BEZ METASTÁZ (MFS)

Primární cílový ukazatel

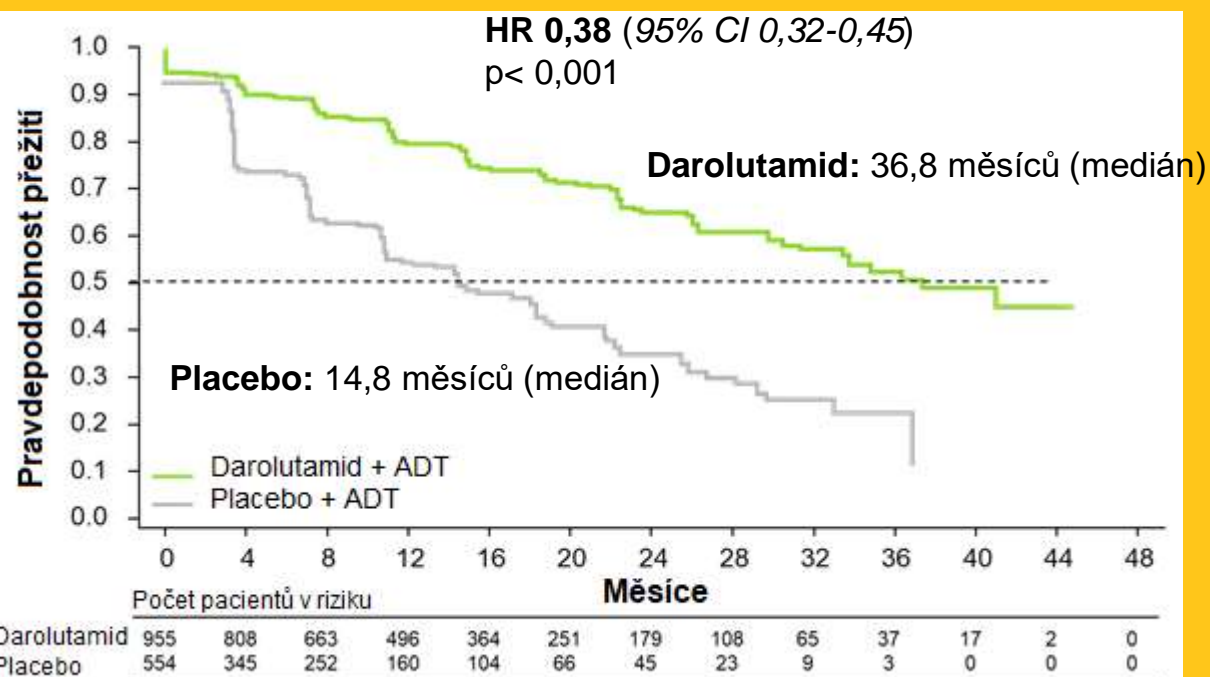


Počet pacientů v riziku

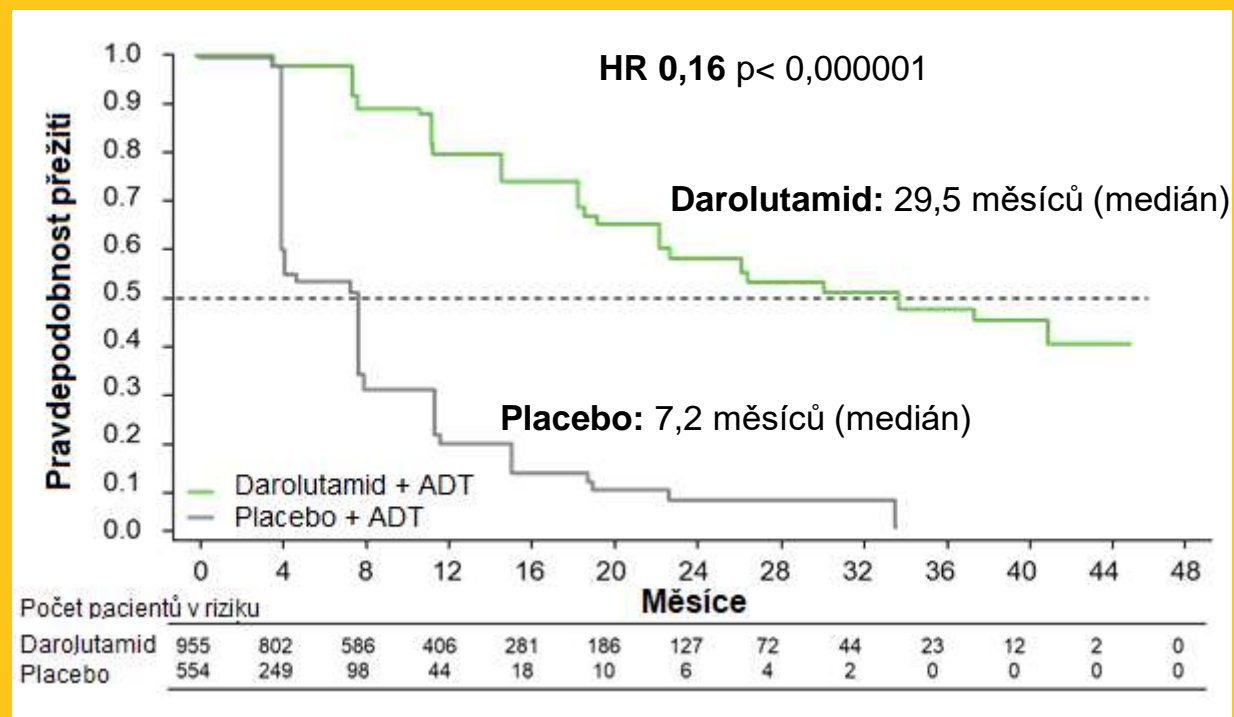
Darolutamid	955	817	675	506	377	262	189	116	68	37	18	2	0
Placebo	554	368	275	180	117	75	50	29	12	4	0	0	0

PŘEŽITÍ BEZ PROGRESE, DOBA DO PROGRESE PSA^{1,2}

Přežití bez radiologické progresse*

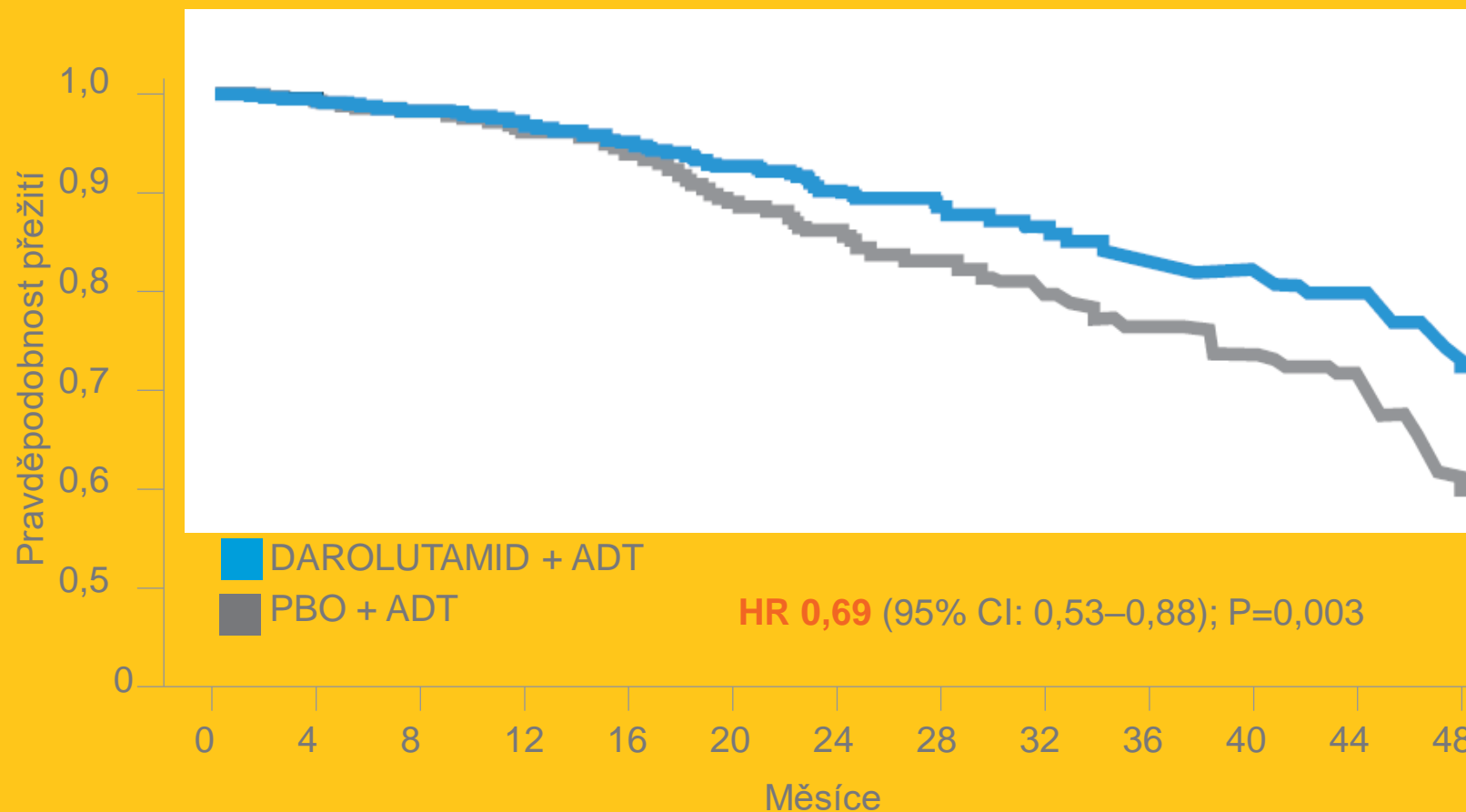


Doba do progresse PSA



*Všechny skupiny včetně celkové populace byly analyzovány bez ohledu na faktory stratifikace. Fizazi K et al. N Engl J Med. 2019;380:1235-1246.

ARAMIS: CELKOVÉ PŘEŽITÍ^{1,2}



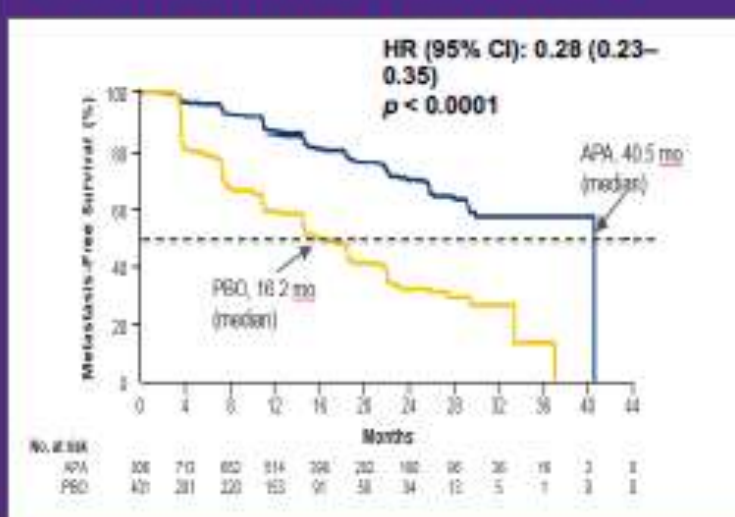
**Spartan, OS:
59,9 vs. 73,9 měs
Rozdíl 14 m**

*Všechny skupiny včetně celkové populace byly analyzovány bez ohledu na faktory stratifikace. Fizazi K et al. N Engl J Med. 2019;380:1235-1246.

ADT - androgenní deprivativní léčba; CI - interval spolehlivosti; nmCRPC - nemetastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty; PBO - placebo.
1. Fizazi K, et al. N Engl J Med 2019;380:1235-1246 2. Fizazi K, et al. J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 15):5514.

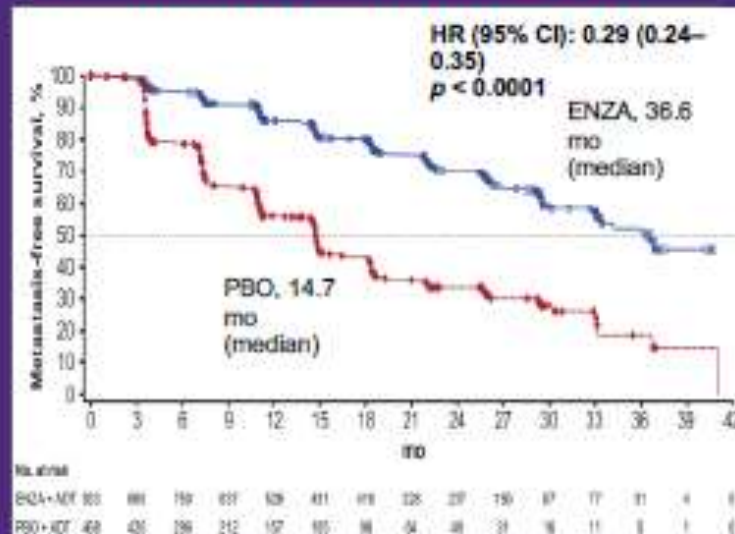
Metastasis-Free Survival (MFS)

Apalutamide: SPARTAN ¹



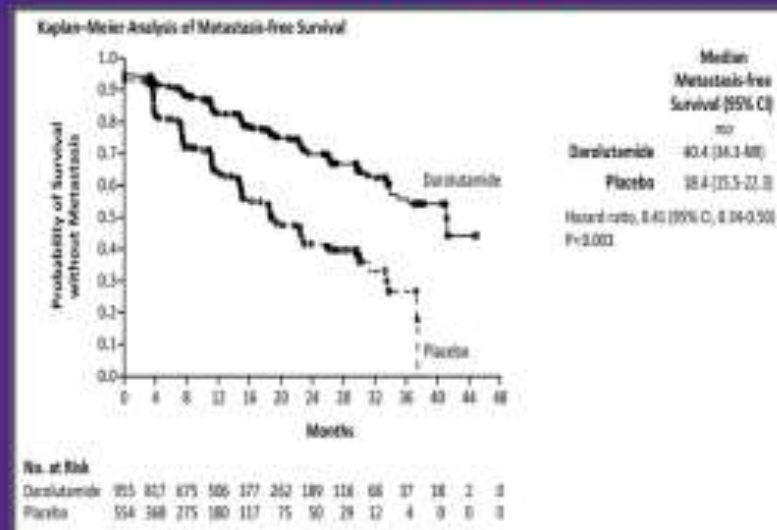
- **72%** reduction of distant progression or death
- **Median MFS: APA 40.5 months vs PBO 16.2**
- **24-month increase in MFS**

Enzalutamide: PROSPER ²



- **71%** reduction of distant progression or death
- **Median MFS: ENZA 36.6 months vs PBO 14.7**
- **22-month increase in MFS**

Darolutamide: ARAMIS ³

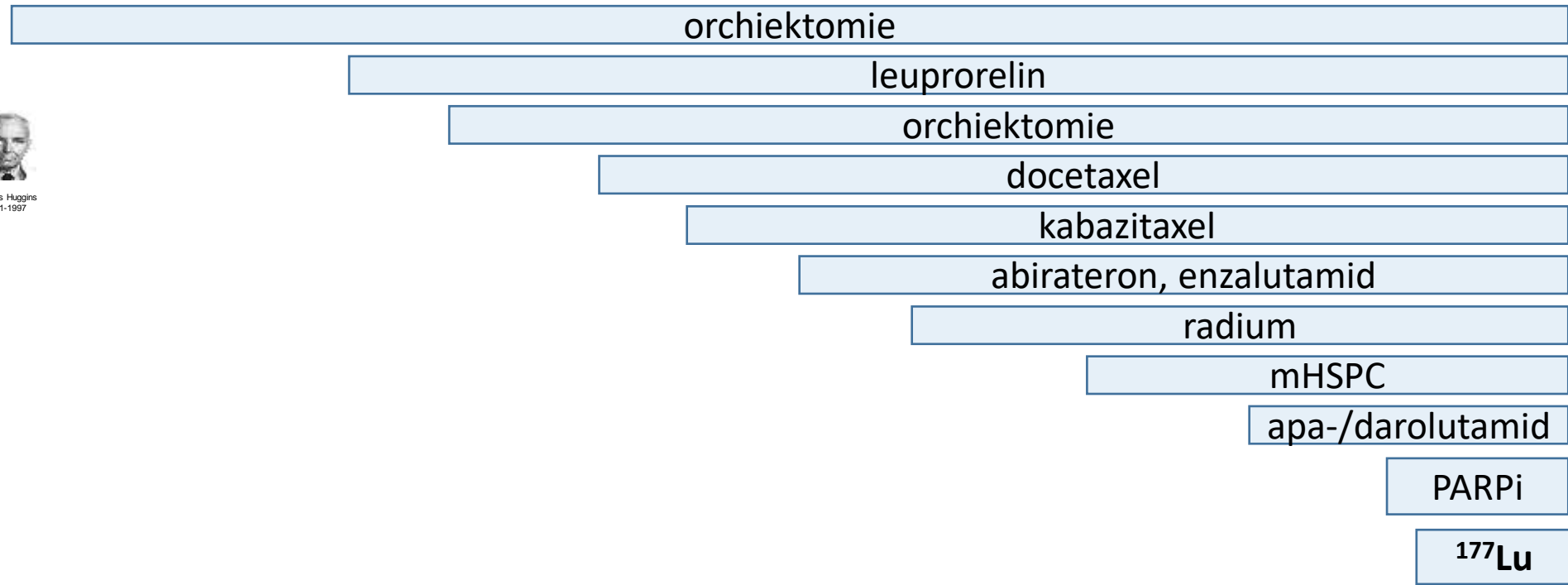
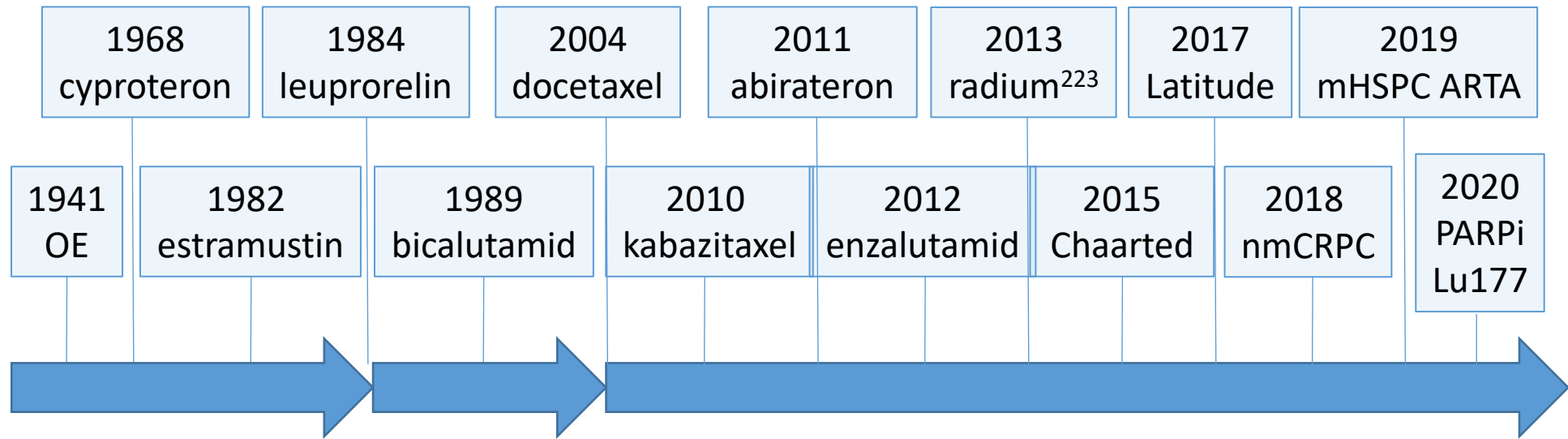


- **59%** reduction of distant mets or death
- **Median MFS: DARO 40.4 months vs PBO 18.4 (22 m)**
- **22-month increase in MFS**

mCRPC – výsledky studií

	Stadium onemocnění	Design studie	HR	Přežití (měsíce)
TAX-327 (n = 1006)	mCRPC	docetaxel/prednison vs. mitoxantron/ prednison	0,76	18,9 vs. 16,5
IMPACT (n = 512)	asymptomatický mCRPC	sipuleucel-T vs. kontrola	0,78	25,8 vs. 21,7
TROPIC (n = 755)	post-docetaxel	kabazitaxel/prednison vs. mitoxantron/ prednison	0,70	15,0 vs. 12,7
COU-AA-301 (n = 1195)	post-docetaxel	abirateron/prednison vs. placebo/prednison	0,65	14,8 vs. 10,9
ALSYMPCA (n = 922)	post-docetaxel nebo „unfit“ pro docetaxel	²²³ radium/supportive care vs. placebo/ supportive care	0,70	14,9 vs. 11,3
AFFIRM (n = 1199)	post-docetaxel	enzalutamid vs. placebo	0,63	18,4 vs. 13,6
COU-AA-302 (n = 1088)	pre-docetaxel	abirateron/prednison vs. placebo/prednison	0,75	nedosažen vs. 27,2

Zoledronová kys.
↓SRE risk



Prognóza pacientů s diseminovaným karcinomem prostaty

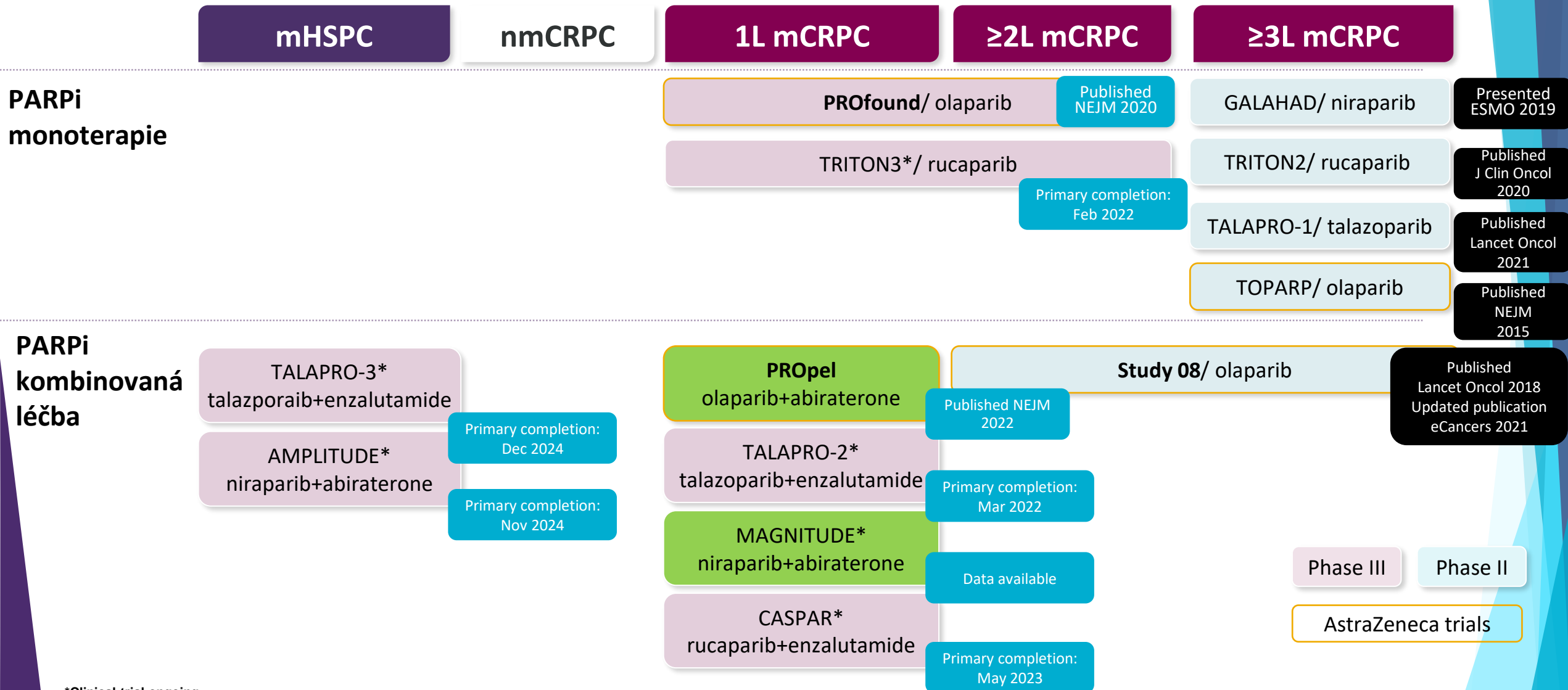
medián přežití:

- rok 2004: 30 měsíců (**ADT**)
- rok 2014: 44-54 měsíců¹⁻³ (ADT + Docetaxel + kabazitaxel + ARTA + mCRPC Radium²²³ u **mCRPC**)
- rok 2016: 53-60 měsíců¹⁻³ (... + docetaxel či ARTA u **mHSPC**)
- rok 2023: nad 60 měsíců (... triplet, PARPi, Lu177...)

Budoucnost v léčbě CaP

- PARPi
- triplet terapie u mHSPC
- teranostika
- nové léčebné metody

Přehled studií s PARPi: monoterapie a kombinace



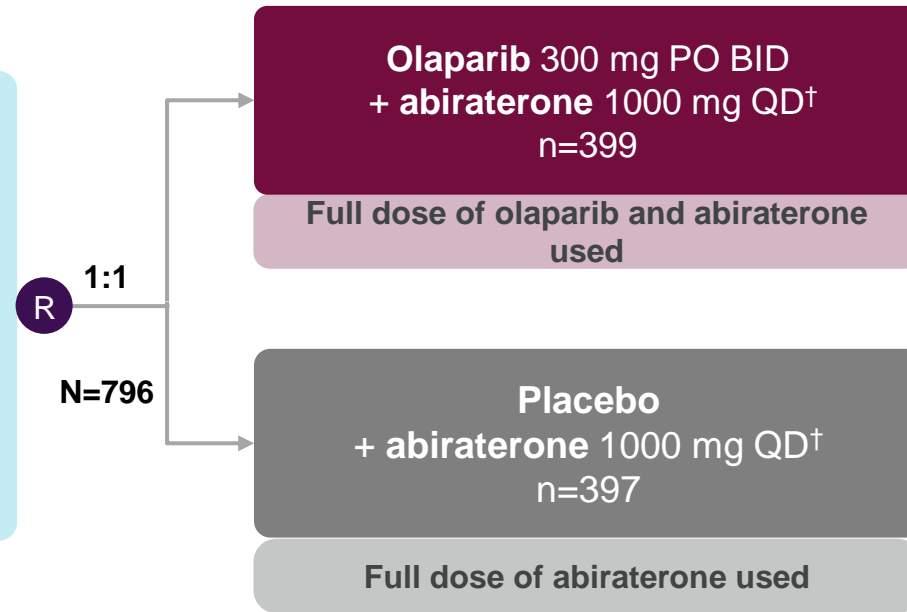
*Clinical trial ongoing

Not all ongoing clinical trials in advanced prostate cancer have been included here.

PROpel: Studie fáze III hodnotící efektivitu, bezpečnost a toleranci kombinace olaparib + abiraterone u pacientů v první linii léčby mCRPC.

Patient population

- 1L treatment at mCRPC stage
- Docetaxel allowed mHSPC stage*
- No prior abiraterone
- Other NHAs allowed if stopped ≥ 12 months prior to enrolment
- Ongoing ADT
- ECOG performance status 0–1



Primary endpoint

- Radiographic progression or death (**rPFS**) by investigator assessment[‡]

Key secondary endpoints:

- **Overall survival** (alpha control)

Additional endpoints:

- Time to first subsequent therapy or death
- Time to second progression or death
- Objective response rate
- Prostate-specific antigen (PSA) response
- Time to PSA progression
- HRRm[§] gene mutation status (by tissue and ctDNA testing)
- Health-related quality of life
- Safety and tolerability

Stratification factors:

1. Site of distant metastases: bone only vs. visceral vs. other
2. Prior taxane at mHSPC: yes vs. no

First patient randomized: Nov 2018; Last patient randomized: Mar 2020; DCO1: July 30, 2021, for interim analysis of rPFS and OS.

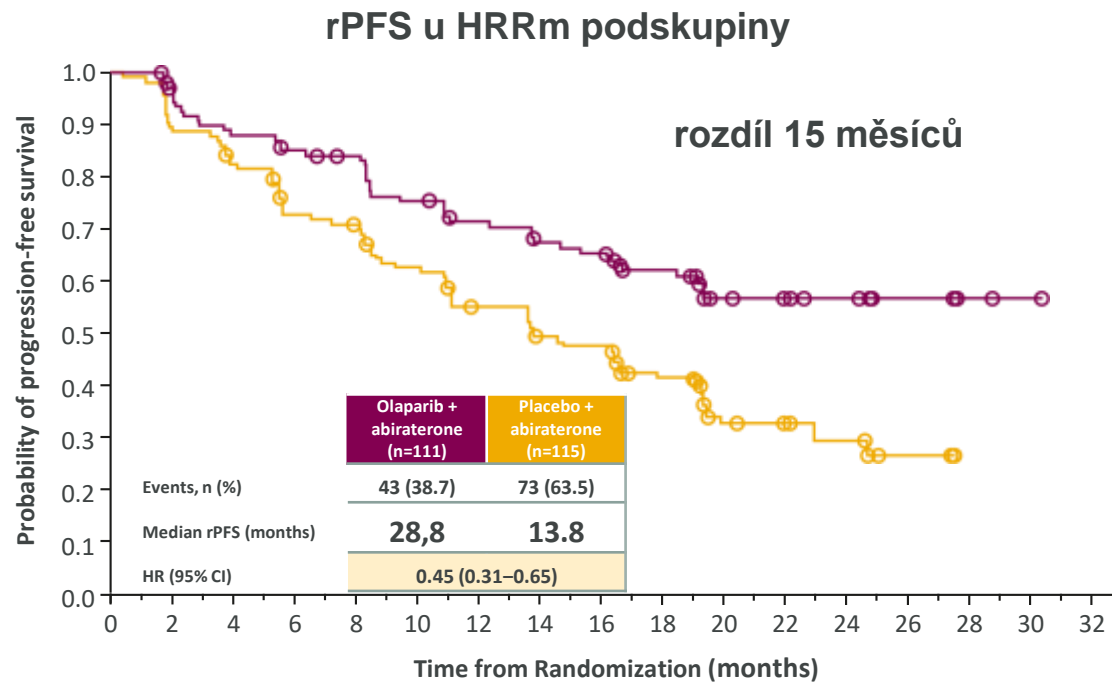
Multiple testing procedure is used in this study: 1-sided alpha of 0.025 fully allocated to rPFS. If the rPFS result is statistically significant, OS to be tested in a hierarchical fashion with alpha passed on to OS.

*Docetaxel during neoadjuvant/adjuvant treatment for localised prostate cancer and the mHSPC stage of disease was permitted. [†]In combination with prednisone or prednisolone 5 mg bd [‡]Using Response Evaluation Criteria in Solid Tumours [RECIST1.1]² for soft tissue lesions and Prostate Cancer Working Group-3 [PCWG-3]³ criteria for bone lesions), unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. [§]HRRm testing conducted after randomisation and before primary analysis, including a 14-gene panel, using the FoundationOne[®]CDx test and FoundationOne[®]Liquid CDx test. The gene panel included the following genes: **ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L**

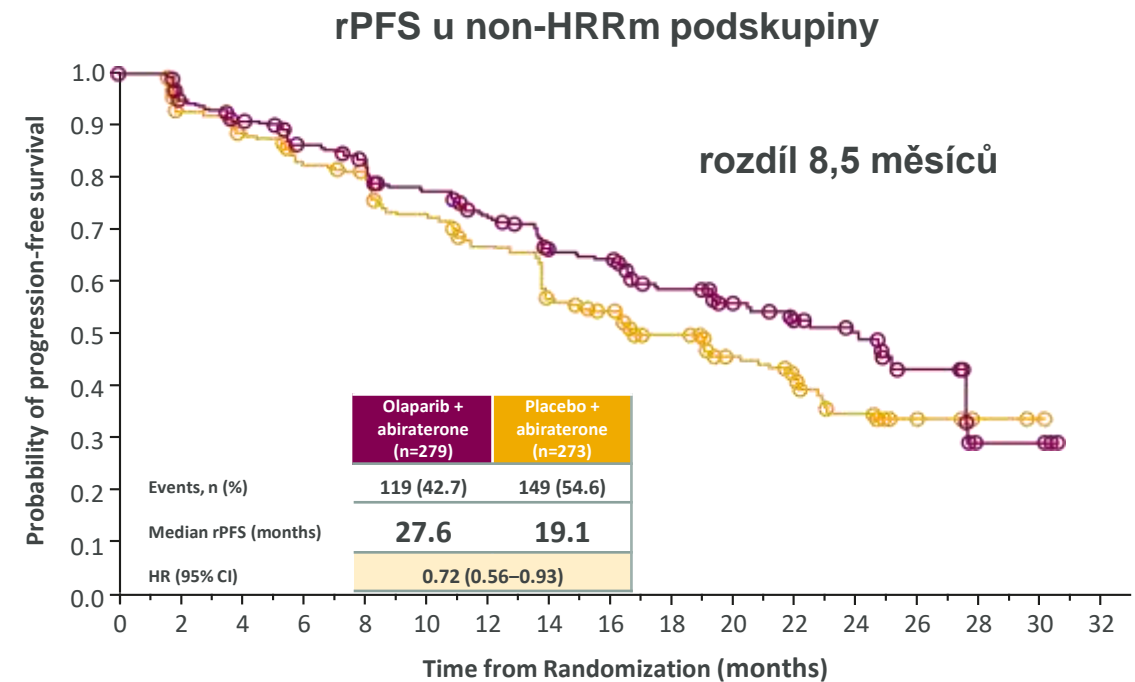
1L=first line; ADT=androgen-deprivation therapy; BID=twice daily; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HRR=homologous recombination repair; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC=metastatic hormone-sensitive prostate cancer; NHA=new hormonal agents; OS=overall survival; PARP=poly (ADP-ribose) polymerase; PARPi=PARP inhibitor; PSA=prostate-specific antigen; QD=once daily; rPFS=radiographic progression-free survival

1. Clarke N, et al. *New Engl J Med Evid* 2022.doi:https://doi.org/10.1056/EVIDo2200043; 2. Eisenhauder EA, et al. *Eur J Cancer* 2009;45:228–247; 3. Scher HI, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:1402–1418

Prodloužení rPFS u pac. s HRRm i non-HRRm



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32														
Olaparib + Abiraterone	111	111	103	96	94	90	88	79	78	74	72	71	66	65	64	52	52	49	34	33	28	14	14	8	8	8	2	1	1	0	
Placebo + Abiraterone	115	114	103	102	94	93	81	80	78	69	68	63	58	58	51	49	49	40	40	38	22	21	20	11	11	3	2	2	0	0	0



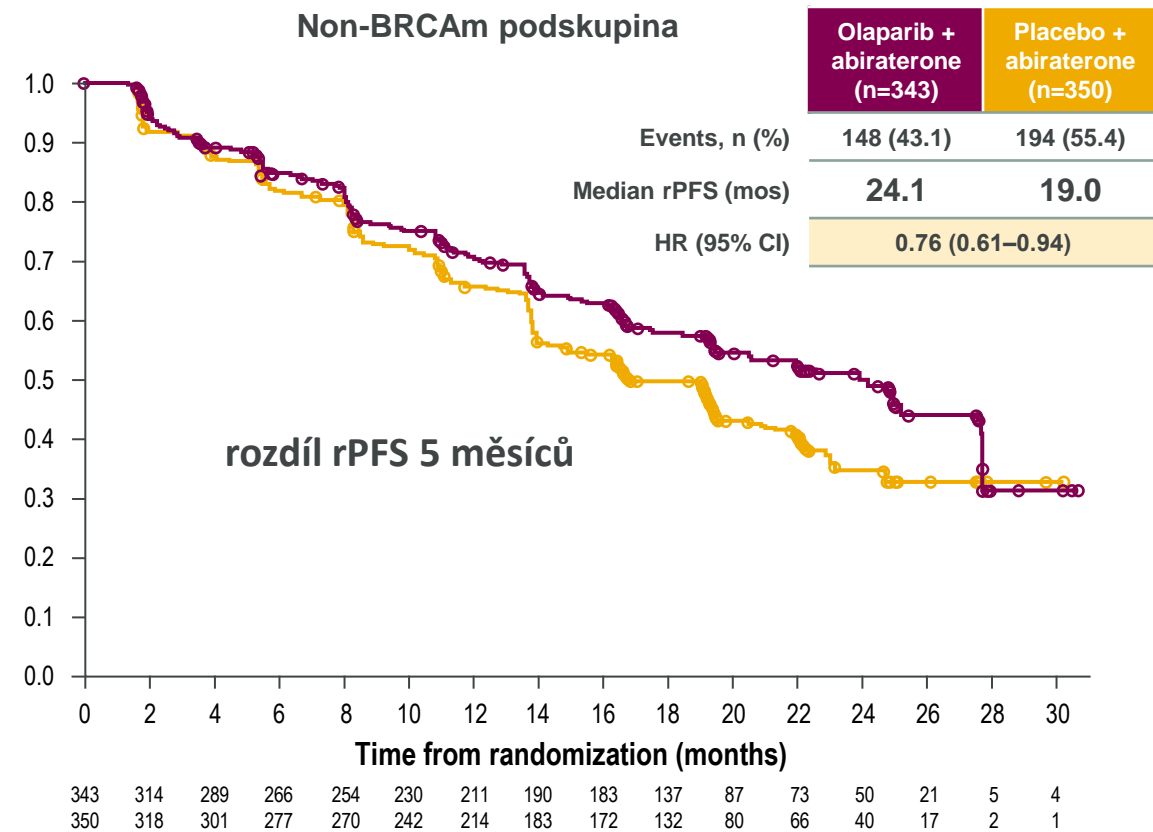
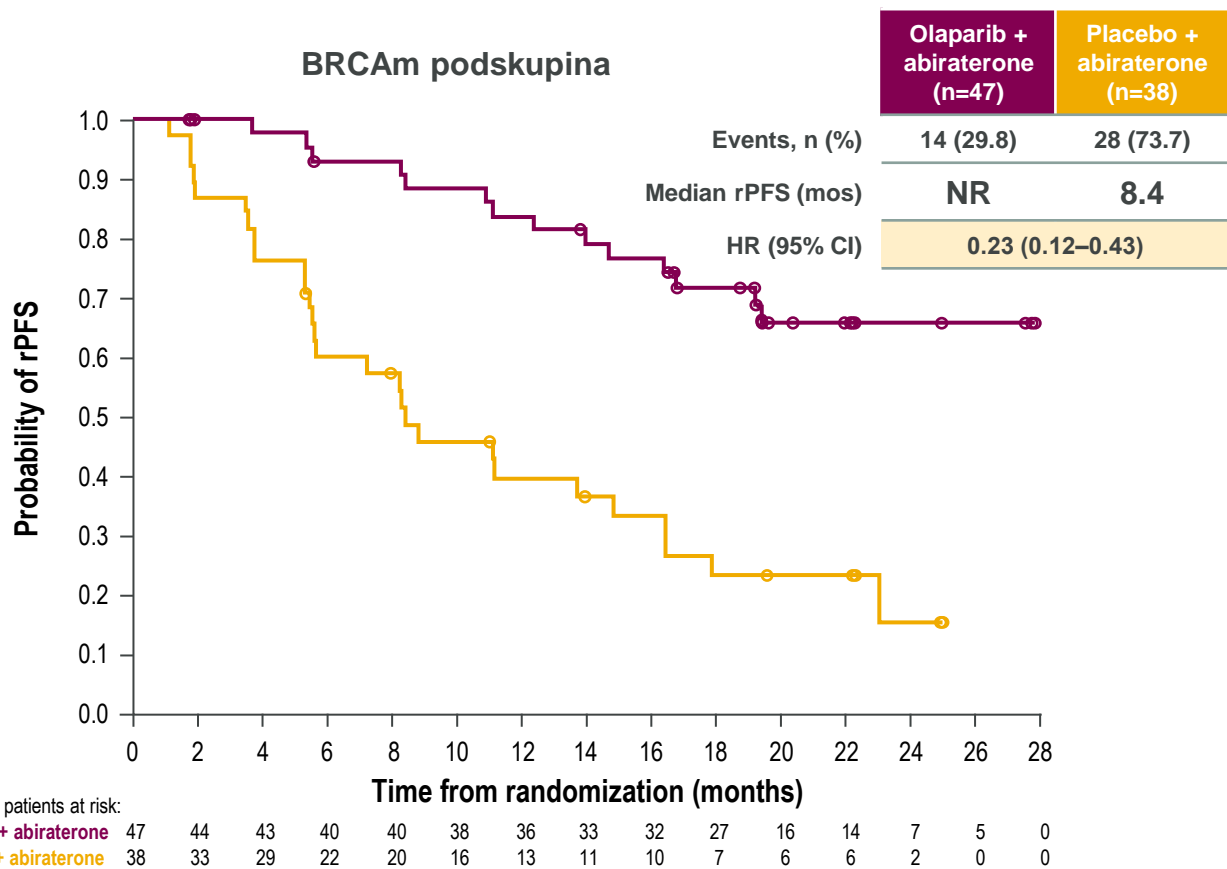
No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32															
Olaparib + Abiraterone	279	275	255	249	238	235	216	214	207	192	190	185	175	169	157	152	151	115	112	111	69	66	59	45	43	20	18	18	3	3	3	0
Placebo + Abiraterone	273	271	248	246	236	233	218	216	212	191	190	180	169	166	143	137	133	101	100	97	64	62	52	33	31	18	15	14	2	2	1	0

*The HRRm status of patients in PROpel was determined by prespecified HRRm testing conducted after randomisation using tumour tissue and plasma ctDNA HRRm tests. Patients were classified as HRRm if (one or more) HRR gene mutation was detected by either test; patients were classified as non-HRRm patients if no HRR gene mutation was detected by either test; patients were classified as unknown HRRm if no valid HRR test result from either test was achieved. 18 patients did not have a valid HRR testing result from either a tumour tissue or ctDNA test and were excluded from the subgroup analysis

1. Saad F, et al. Supplemental. Presented at ESMO 9th–13th September 2022, Paris, France. Abstract #13570, Sensitivity analysis rPFS by *blinded independent central review*:¹



Benefit v rPFS byl potvrzen v rameni s ola+abi jak ve skupině BRCAM, tak i non-BRCAM

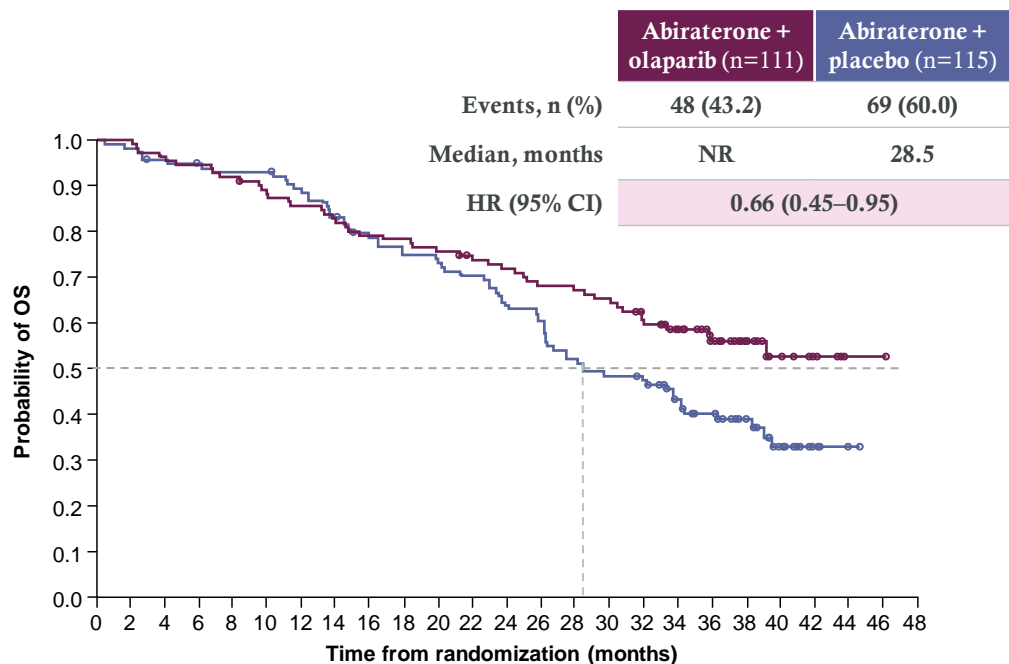


BRCA2m: HR 0.25, 95% CI 0.12–0.48. Non-BRCA2m: HR 0.74, 95% CI 0.60–0.92. Patient enrolment was not based on HRRm status; however, the HRRm and BRCAm status of patients in PROpel was determined after randomization and before primary analysis using aggregated results from tumour tissue and plasma ctDNA HRRm tests. This subgroup analysis is *post hoc* exploratory analysis. A circle indicates a censored observation
DCO1: 30 July 2021



PROpel: OS u HRRm a non-HRRm podskupině

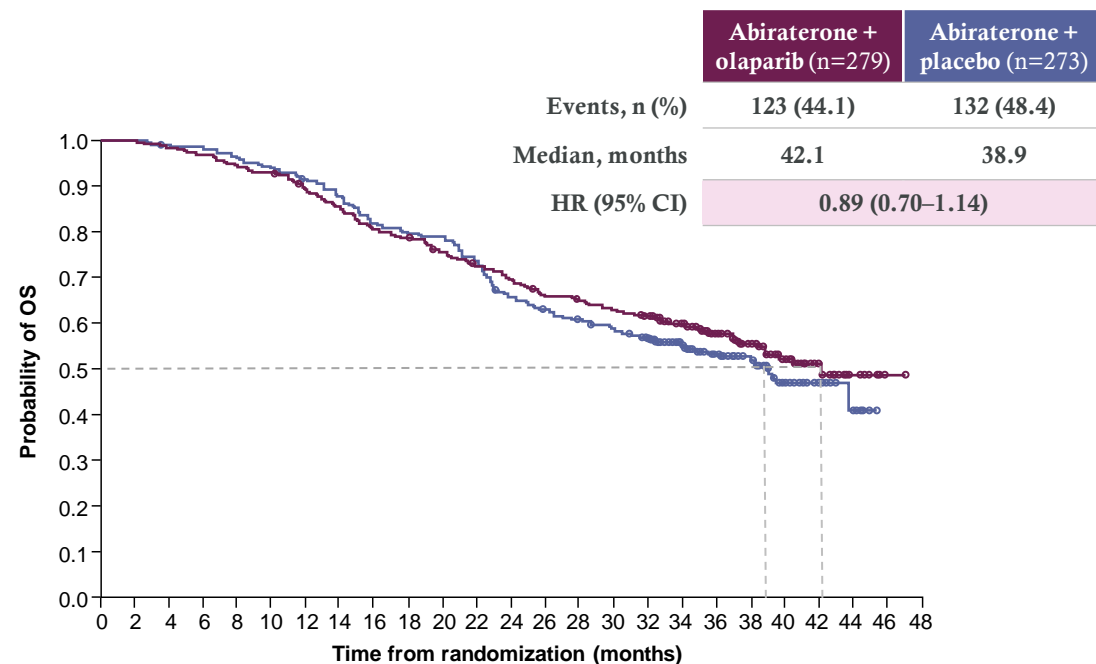
HRRm (28.4% of ITT population)



Number of patients at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Abiraterone + olaparib	111	111	107	105	102	96	94	90	87	86	83	79	77	73	72	70	62	55	42	22	14	7	1	1	0
Abiraterone + placebo	115	113	109	107	105	105	99	92	86	82	80	77	70	66	57	53	51	40	32	22	12	4	1	0	0

Non-HRRm (69.3% of ITT population)



Number of patients at risk:

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Abiraterone + olaparib	279	279	275	271	263	260	247	236	223	218	207	198	190	179	175	170	160	134	92	73	48	22	9	1	0
Abiraterone + placebo	273	273	270	267	262	256	247	237	222	216	214	198	177	168	162	155	145	114	84	59	39	21	6	0	0

předběžná data

rPFS celá populace: 24,8 vs. 16,5 m

median OS mHRR: NR vs. 28,5 m

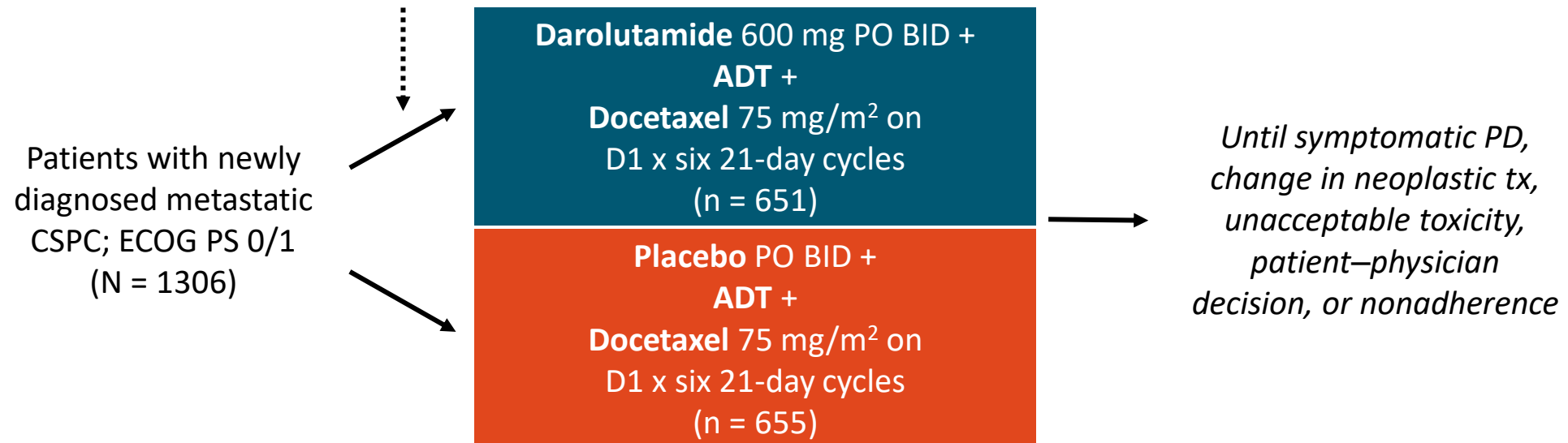
Prevail a COU-AA 302

OS: 36 a 34,7 měs

ARASENS: ADT + Docetaxel + Darolutamid/placebo u mHSPC

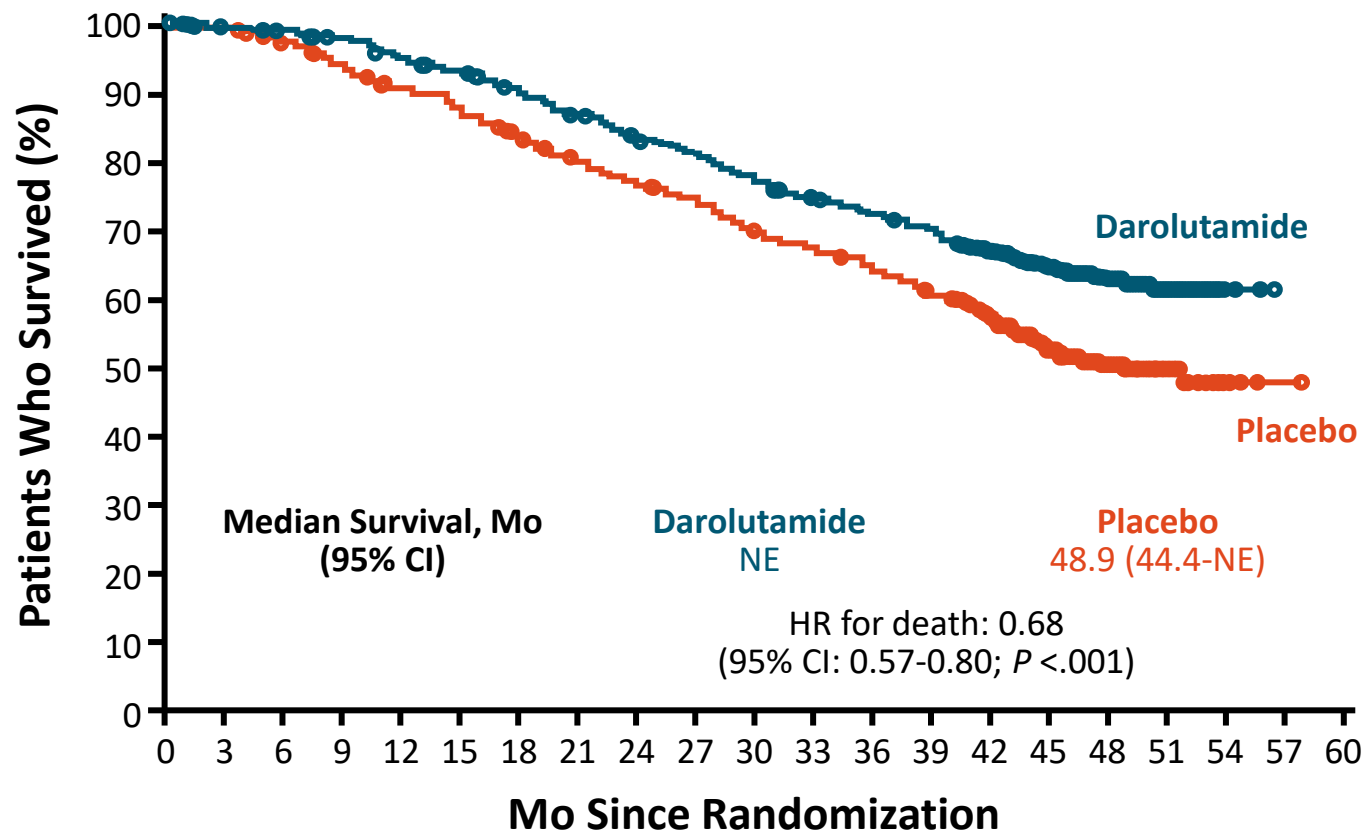
- International, randomized, double-blind phase III trial in 286 sites across 23 countries

*Stratified by metastasis stage (M1a vs M1b vs M1c),
alkaline phosphatase level (< vs ≥ ULN)*



- Primary endpoint: OS**
- Secondary endpoints tested hierarchically in this order:** time to CRPC, time to pain progression, SSE-free survival, time to first SSE, time to initiation of subsequent anticancer therapy, time to worsening of physical symptoms, time to first opioid use, safety

ARASENS: OS (Primary Endpoint)

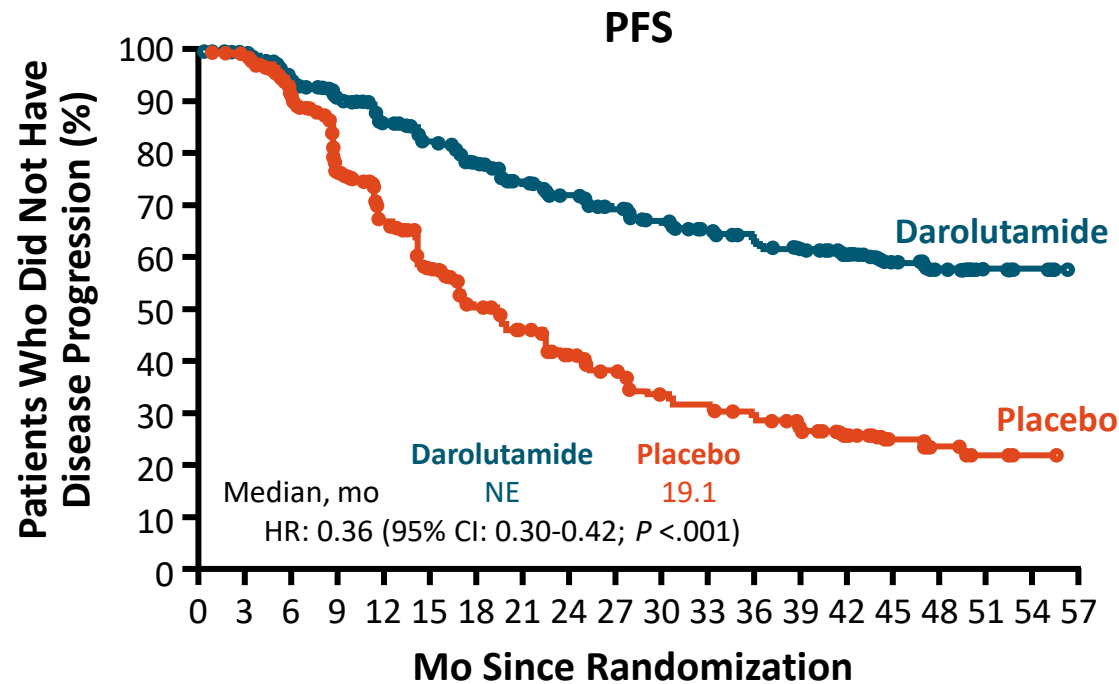


Patients at Risk, n

Darolutamide	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

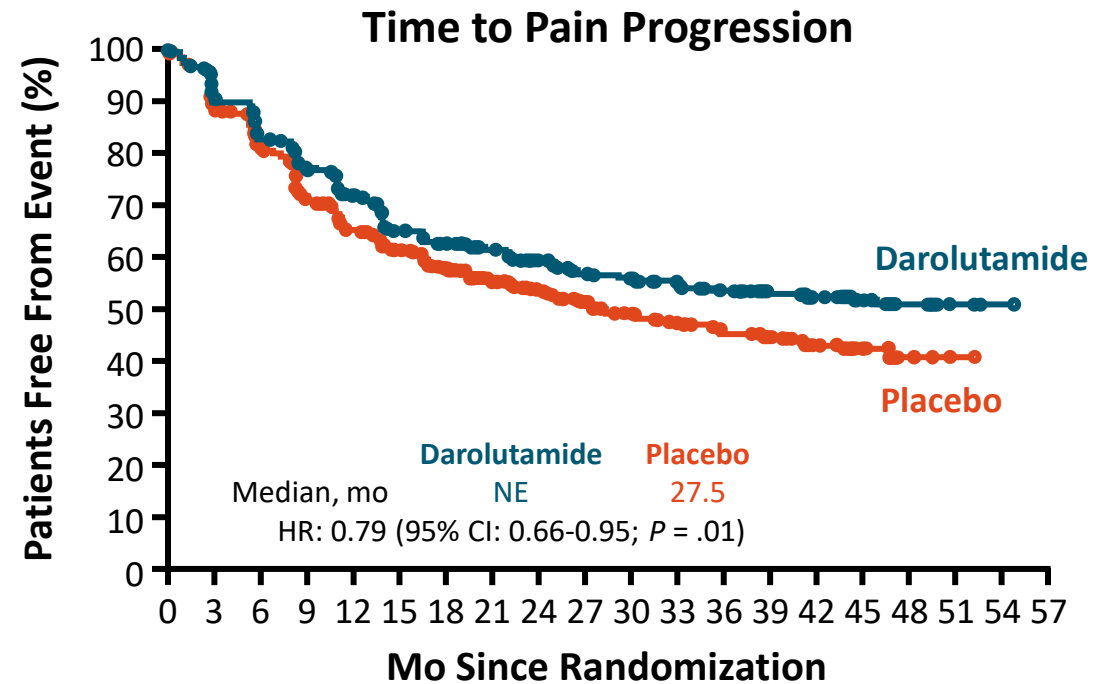
- Addition of darolutamide to ADT + docetaxel significantly reduced risk of death by 32.5% vs. placebo ($P < .001$)
- OS benefit observed across most subgroups

ARASENS: Time to CRPC and Time to Pain Progression



Patients at Risk, n

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Darolutamide	651	616	567	537	496	465	433	401	380	358	340	325	308	292	211	132	54	18	5	0
Placebo	654	613	533	425	348	289	242	215	185	165	143	134	120	105	79	38	14	4	1	0

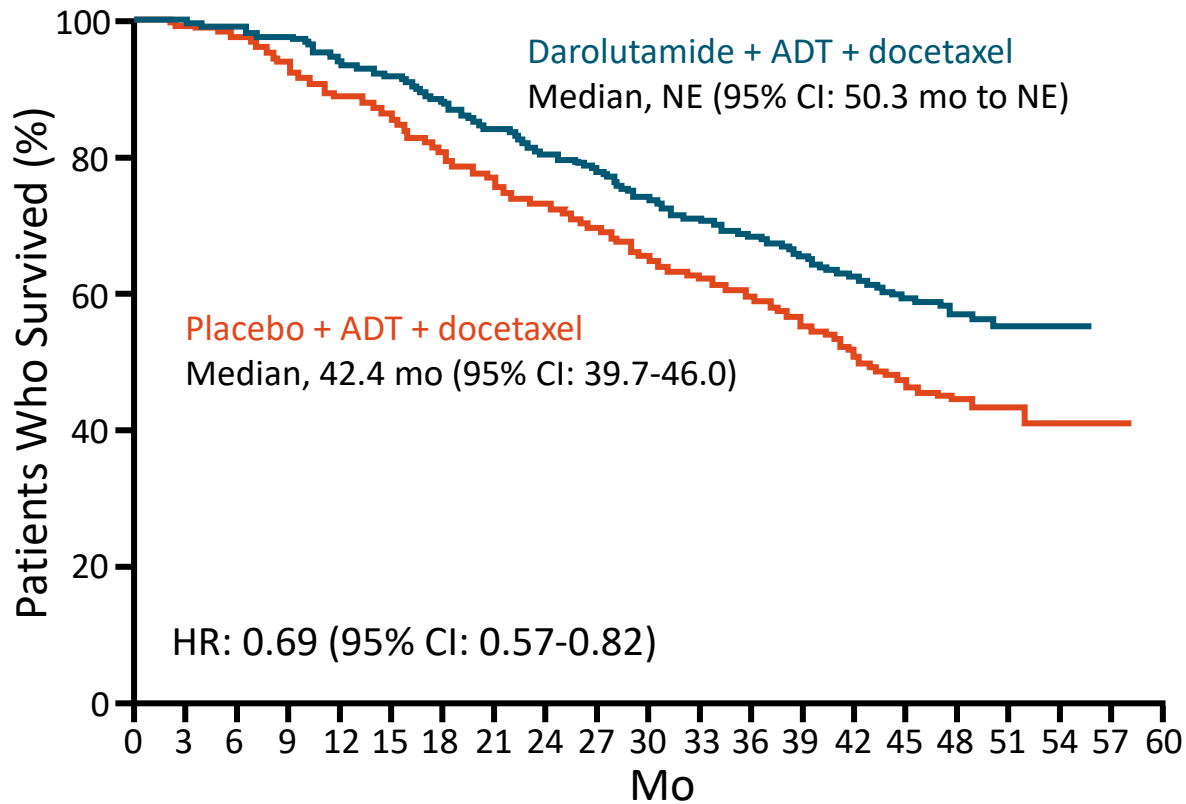


Patients at Risk, n

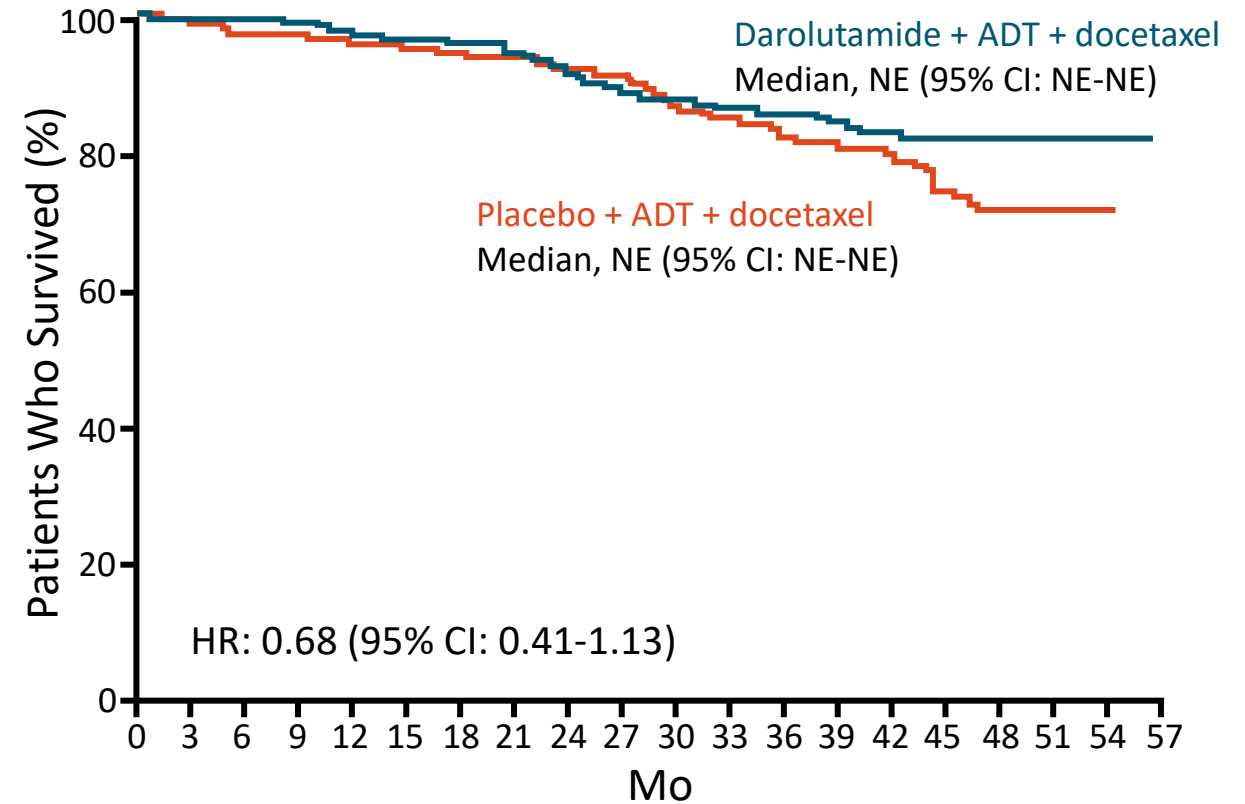
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
Darolutamide	651	447	401	363	327	284	265	249	228	211	202	189	175	159	106	67	31	6	1	0
Placebo	654	442	395	332	288	255	221	188	160	134	119	107	93	86	62	35	8	1	0	0

ARASENS: Overall Survival by Disease Volume

High-Volume Metastatic Disease

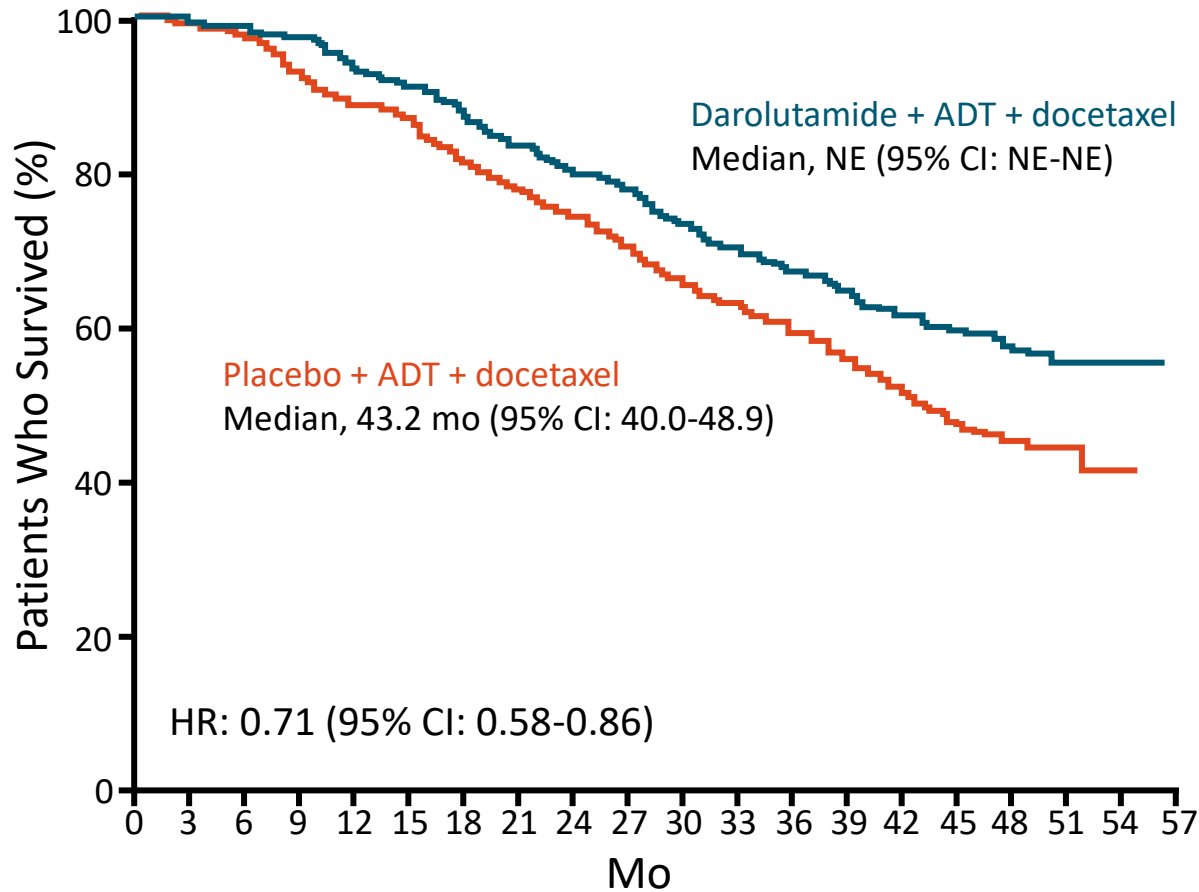


Low-Volume Metastatic Disease

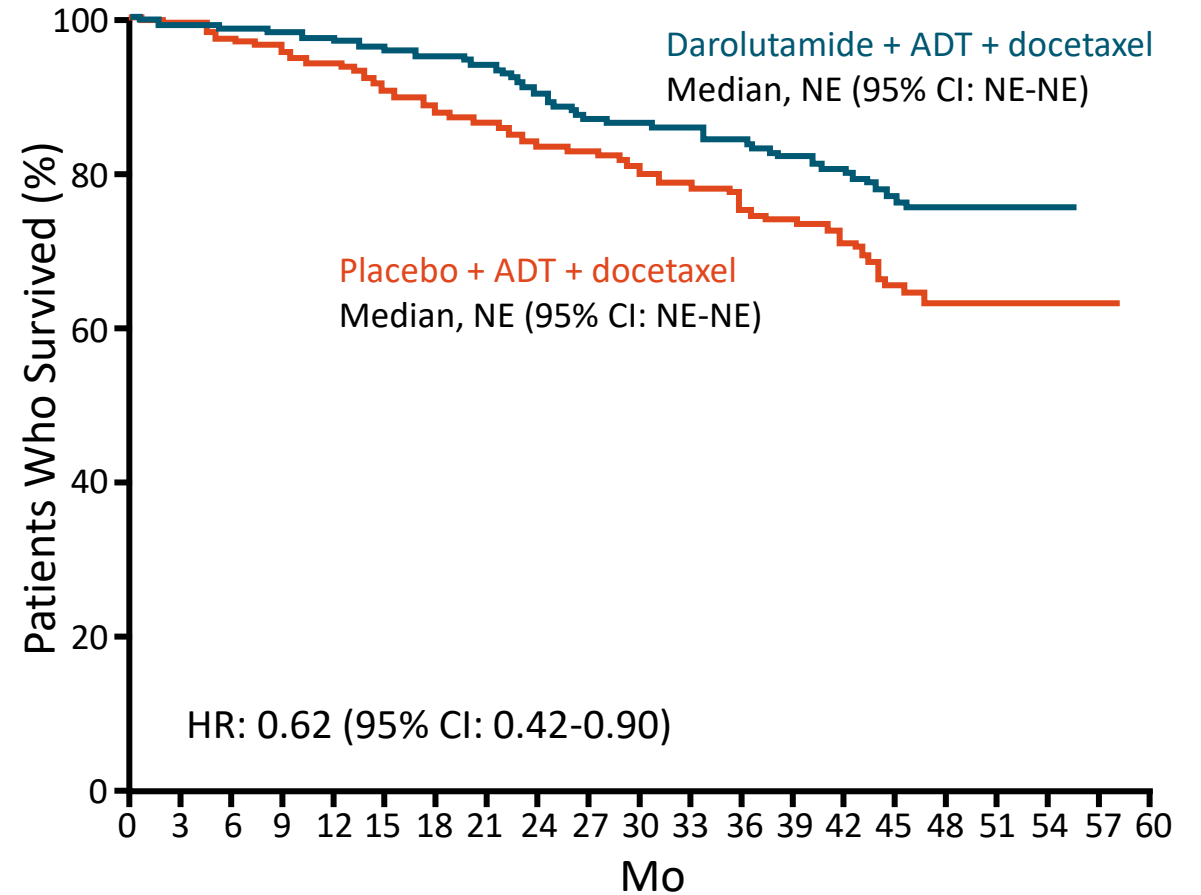


ARASENS: Overall Survival by Risk Group

High-Risk Group



Low-Risk Group



ARASENS VOLUME and RISK Subgroups: Other Key Secondary Efficacy Endpoints

Secondary endpoint	Patient subgroups	Number of events/ Number of patients		Median (95% CI), months		Forest plot	HR (95% CI) ^a
		DARO	PBO	DARO	PBO		
Time to pain progression	All patients ^b	222/651	248/654	NE (30.5–NE)	27.5 (22.0–36.1)		0.79 (0.66–0.95)
	High volume	161/497	192/508	NE (26.7–NE)	24.4 (16.8–33.3)		0.75 (0.61–0.93)
	Low volume	61/154	56/146	46.1 (25.0–NE)	39.5 (24.6–NE)		0.94 (0.66–1.36)
	High risk	155/452	173/460	35.4 (25.0–NE)	25.0 (18.2–35.9)		0.81 (0.65–1.01)
	Low risk	67/199	75/194	NE (39.2–NE)	28.8 (19.3–NE)		0.76 (0.55–1.06)
Time to first symptomatic skeletal event	All patients ^b	95/651	108/654	NE (NE–NE)	NE (NE–NE)		0.71 (0.54–0.94)
	High volume	82/497	96/508	NE (NE–NE)	NE (NE–NE)		0.71 (0.53–0.96)
	Low volume	13/154	12/146	NE (NE–NE)	NE (NE–NE)		0.89 (0.40–1.95)
	High risk	78/452	79/460	NE (NE–NE)	NE (NE–NE)		0.84 (0.61–1.15)
	Low risk	17/199	29/194	NE (51.2–NE)	NE (NE–NE)		0.46 (0.25–0.84)
Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy	All patients ^b	219/651	395/654	NE (NE–NE)	25.3 (23.1–28.8)		0.39 (0.33–0.46)
	High volume	187/497	324/508	NE (49.6–NE)	22.7 (19.6–25.1)		0.40 (0.34–0.49)
	Low volume	32/154	71/146	NE (NE–NE)	42.5 (34.0–NE)		0.34 (0.22–0.52)
	High risk	173/452	299/460	NE (49.6–NE)	21.3 (19.2–24.0)		0.40 (0.33–0.48)
	Low risk	46/199	96/194	NE (NE–NE)	39.0 (31.8–NE)		0.36 (0.26–0.52)

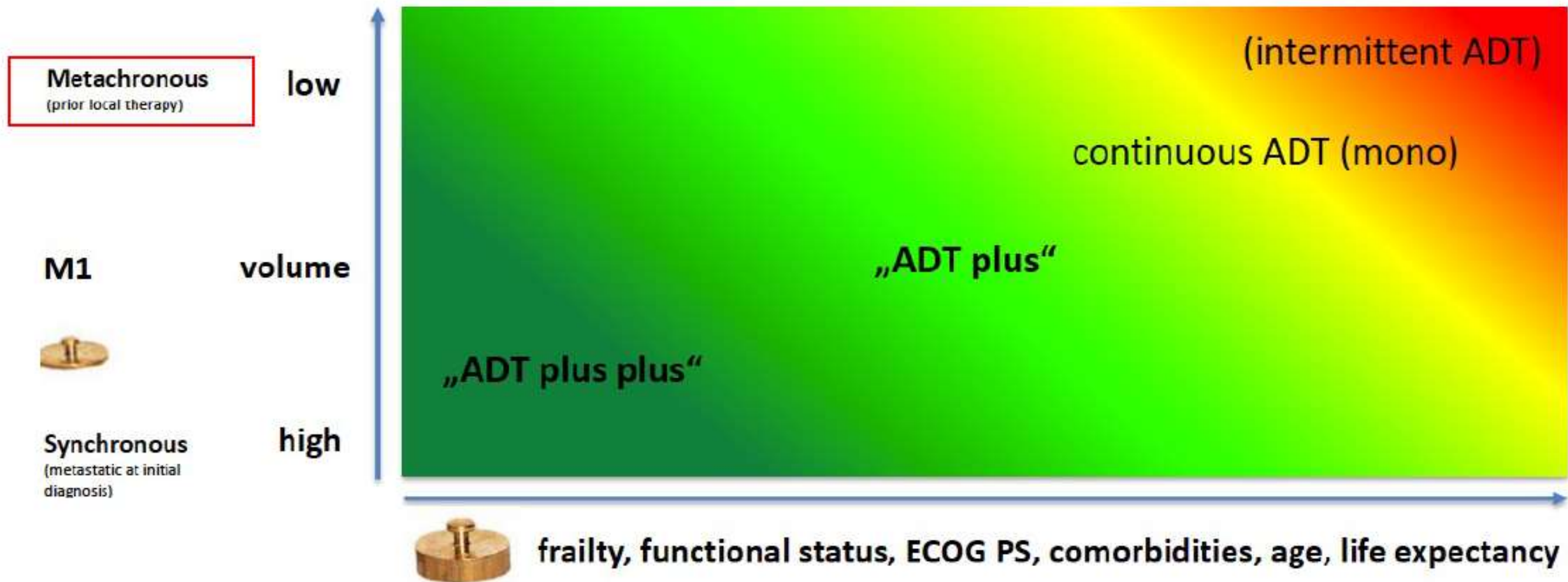
0.00 0.50 1.00 1.50 2.00

Darolutamide Better Placebo Better

^aBased on unstratified Cox regression model.

^bIncludes all randomized patients according to planned treatment.

mHSPC: treatment individualization!



Závěr – co se událo za posledních 10 let v léčbě CaP

- nově Ga-PSMA-PET - u lokalizovaného rizikového CaP, biochem. relapsu
- trend v preferenci aktivního sledování, rutinní užití MR prostaty
- podání docetaxelu a ARTA u mHSPC významně prodlužuje OS
- u HR nmCRPC jsou velmi efektivní ARTA v oddálení vzniku MTS

- u mCRPC nově PARPi: olaparib+abi, niraparib+abi
- triple terapie doce+darolutamid/abirateron u mHSPC CHT „fit“
- nástup radioligandů do léčby mCRPC (teranostika)



Děkuji za pozornost