

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-232/V1/08022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de darolutamida (Nubeqa®) en combinación con docetaxel y terapia de privación androgénica en cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Darolutamida (Nubeqa®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia (28,33,34,35).....	3
Seguridad (28,33).....	13
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	20
Valoración del beneficio clínico.....	21
Discusión.....	21
Conclusión.....	29
Grupo de expertos.....	31
Anexo.....	32
Referencias.....	40

## Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. Es el segundo tipo de cáncer más frecuente y fue la quinta causa de muerte en varones en 2020. En Europa occidental en 2020 la incidencia fue de 77,6/100.000 habitantes, con una mortalidad de 9,8/100.000 habitantes (1). En España para 2023 se esperan 29.002 casos nuevos y la mortalidad en 2021 fue de 5.889 casos (2). Los factores de riesgo del CP incluyen la edad, etnia, genética, historia familiar, obesidad, tabaco y dieta, entre otros (3).

Se ha observado un incremento del CP en estadio avanzado del 3,9% al 8,2% en la última década (4). A pesar del incremento en el número de casos en estadio avanzado, la mayor parte se diagnostican en estadios tempranos, en los que la posibilidad de tratamiento radical curativo es elevada (4). De un 3 a un 5% de los casos, se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico (5,6) y aproximadamente un 20 a 30% de los pacientes que debutan con enfermedad localizada, presentarán recaída sistémica a lo largo de su evolución (6). La supervivencia de los pacientes con CP metastásico a los 5 años es del 30% (7,8). Además, de la población general de pacientes con CP alrededor del 8-10% tienen mutación en los genes BRCA1/2.



El CP es una patología que, de manera genérica, puede clasificarse en dos grandes formas de la enfermedad: una inicial conocida como fase de hormonosensibilidad en la que hay una respuesta tumoral a la privación androgénica (depleción plasmática de testosterona), y una segunda fase, en la que, a pesar de la ausencia de testosterona, la enfermedad sigue avanzando bien bioquímicamente o por la aparición de nuevas lesiones tumorales, fase de resistencia a la castración (9) que se caracteriza por un mal pronóstico y una alta letalidad (10). En este estadio el tumor continúa creciendo a pesar de los niveles bajos de testosterona.

El CP se considera hormonosensible si, no estando expuesto a terapia de privación androgénica (TPA), se presentan niveles de andrógenos fisiológicos (11). El CP hormono sensible metastásico (CPHSm) se puede además clasificar según el volumen tumoral, en bajo volumen tumoral o alto volumen tumoral (12,13). Estos últimos cuando presentan metástasis viscerales o > 4 metástasis óseas, al menos una de ellas fuera de la columna vertebral o pelvis (14). Otra clasificación propuesta es la del estudio LATITUDE, en bajo y alto riesgo, asignándose en este grupo los pacientes con dos de tres factores propuestos: metástasis viscerales, > 3 metástasis óseas y valor de Gleason 8-10 (15). El CPHSm también puede clasificarse en CPHSm recurrente o metacrónico (CPHSm por recurrencia tras tratamiento del tumor primario) y en CPHSm *de novo* (detección de la metástasis en el momento del diagnóstico) (13). El pronóstico es peor en los pacientes con alto volumen y diagnóstico de novo (16,17)

La afectación sistémica del CP más frecuente aparece a nivel óseo (65-85%), con una sintomatología acorde a la misma (6). Además, el CPHSm es una entidad neoplásica heterogénea, y como tal se observan supervivencias también dispares, entre 13 y 75 meses en función de características pronósticas de alto riesgo como: niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en el momento del diagnóstico, alta puntuación de Gleason o grupo de grado (ISUP) (18), estadio tumoral primario más avanzado, aumento del volumen de enfermedad metastásica, peor estado funcional, menor edad y presencia de síntomas óseos o presencia de metástasis viscerales (19).

Los objetivos del tratamiento en la enfermedad metastásica son prolongar la supervivencia, preservar la calidad de vida y prevenir eventos óseos.

El tratamiento del CP avanzado se sustenta en la inhibición de la producción de testosterona mediante la supresión del eje andrógeno-receptor, mediante una TPA definida como la castración quirúrgica por orquiectomía bilateral o castración médica con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), su objetivo es reducir la concentración de testosterona, con lo que se obtiene una mediana de supervivencia de 3-4 años (6). En este segundo caso los fármacos más usados son los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (leuprorelina, goserelina y triptorelina) y los antiandrógenos de primera generación (bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona) y los antagonistas de la LHRH como degarelix o relugolix.

Aunque la TPA tiene una alta eficacia (estimada del 80%), la duración de su respuesta es limitada, con una mediana de 18-36 meses (5), evidenciada por progresión radiológica y/o incremento de niveles de PSA (20). En esta fase, una pequeña proporción de pacientes pueden responder a una segunda línea de tratamiento hormonal.

En la actualidad, el tratamiento del CPHSm va más allá de la TPA sola. Dos estudios STAMPEDE (brazo C) (21) y CHARTED (22), proporcionan evidencia de un aumento en supervivencia con la combinación de un ciclo corto de quimioterapia con docetaxel por 6 ciclos y TPA en pacientes con CPHSm en comparación con el tratamiento con TPA solo. Docetaxel ha sido aprobado en combinación con TPA, con o sin prednisona o prednisolona, para el tratamiento de pacientes con CPHSm (23). Además, los estudios STAMPEDE (brazo G) (24) y LATITUDE (25) mostraron que la adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la TPA fue efectiva para prolongar la supervivencia global frente a la monoterapia con TPA en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo (26). Posteriormente, la apalutamida y la enzalutamida han sido autorizadas en Europa en base a los resultados del estudio TITAN (19) y ARCHES (27), respectivamente, para el tratamiento en hombres adultos con CPHSm en combinación con TPA, y la darolutamida ha sido autorizada en combinación con docetaxel y TPA en base a los resultados del ensayo pivotal ARASENS (28) en esta misma población de pacientes.

La intensificación mediante la combinación de terapia de privación androgénica (TPA) con docetaxel o un agente hormonal, abiraterona (en combinación con prednisona), enzalutamida o apalutamida constituye el tratamiento estándar actual del CPHSm (22,24,25,29,30,31,32). Tanto docetaxel como abiraterona (en combinación con prednisona en pacientes de nuevo diagnóstico de alto riesgo), apalutamida y enzalutamida poseen la aprobación en primera línea de tratamiento del CPHSm en combinación con TPA.

Actualmente, los factores que están relacionados con el tumor, el paciente o los efectos secundarios del medicamento son los que guían las decisiones clínicas.

En la tabla 1 del anexo se muestran las opciones de tratamiento disponibles para esta indicación.

## Darolutamida (Nubeqa®)

Darolutamida está indicada en combinación con docetaxel y TPA para el tratamiento del CPHSm en varones adultos. El primero de los 6 ciclos de docetaxel debe administrarse antes de las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con darolutamida. El tratamiento con darolutamida debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, incluso si se retrasa, interrumpe o suspende un ciclo de docetaxel.

Darolutamida también está indicada para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

Nubeqa® (darolutamida) se presenta como comprimidos recubiertos con película de 300 mg.

La dosis recomendada de darolutamida es de 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) dos veces al día por vía oral, lo que equivale a una dosis diaria total de 1200 mg. Puede ser necesario reducir, suspender o interrumpir la administración, de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individual. No se recomienda reducir la dosis por debajo de 300 mg dos veces al día porque no se ha establecido la eficacia.

Para pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que no reciban hemodiálisis, la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de la escala Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día.

Durante el tratamiento con darolutamida se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

## Farmacología

Darolutamida es un inhibidor del receptor androgénico (RA) con una estructura flexible de pirazol sustituido polar, que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor. Darolutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Keto darolutamida, un metabolito principal, exhibió una actividad in vitro similar a la de darolutamida. El tratamiento con darolutamida reduce la proliferación de las células tumorales de la próstata consiguiendo una potente actividad antitumoral (33).

## Eficacia (28,33,34,35)

Los datos de eficacia y seguridad para la autorización de darolutamida en combinación con docetaxel y TPA (darolutamida+docetaxel+TPA) en CPHSm proceden de los resultados finales del ensayo clínico ARASENS (estudio 17777) de fase III, aleatorizado multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para demostrar la

superioridad en la SG sobre placebo en combinación con docetaxel y TPA (placebo+docetaxel+TPA). Como TPA, todos los pacientes recibieron un análogo de LHRH simultáneamente o se sometieron a una orquiectomía bilateral.

En el ensayo se incluyeron varones  $\geq 18$  años con adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente y enfermedad metastásica confirmada por radiología central, con estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1, con función orgánica y de médula ósea normales. Los pacientes debían ser candidatos para la TPA y docetaxel según el criterio del investigador. Los parámetros hematológicos y bioquímicos para seleccionar a los pacientes fueron hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl, recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , alanina aminotransferasa (ALT) sérica y/o aspartato transaminasa (AST)  $\leq 1,5 \times$  límite superior normal (LSN), bilirrubina total  $\leq$  LSN, creatinina  $\leq 2,0 \times$  LSN. Los pacientes no podían haber recibido factores de crecimiento en las 4 semanas previas o transfusión sanguínea en los 7 días previos. Los pacientes con metástasis de ganglios linfáticos no regionales (M1a) y/o metástasis óseas (M1b) y/u otros sitios de metástasis con o sin enfermedad ósea (M1c) pudieron participar en el estudio, siendo excluidos los pacientes que solo presentaban afectación de los ganglios linfáticos regionales (M0). La presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión radiológica central independiente (RCI<sub>r</sub>).

Se excluyeron del estudio pacientes que hubieran iniciado tratamiento con agonistas/antagonistas de la LHRH  $\geq 12$  semanas antes de la aleatorización, o que hubieran recibido inhibidores del receptor de andrógenos (RA) de segunda generación, como apalutamida, enzalutamida o darolutamida, o inhibidores de la enzima CYP17 como el acetato de abiraterona, o ketoconazol oral o quimioterapia o inmunoterapia previa para el CP. Los pacientes no podían haber recibido radioterapia (radioterapia de haz externo, braquiterapia o radiofármacos) en las 2 semanas previas a la aleatorización. Otros criterios de exclusión fueron: pacientes con eventos cardiovasculares en los 6 meses previos (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, revascularización coronaria o arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva de Clase III o IV de la New York Heart Association [NYHA]), hipertensión no controlada; hepatitis viral activa, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) activa o enfermedad hepática crónica, pacientes con enfermedades graves, infecciones o comorbilidades importantes, pacientes con problemas de deglución o trastornos gastrointestinales que pudiera interferir con la absorción del fármaco del estudio. También se excluyeron pacientes con neoplasia maligna previa con excepción del carcinoma de piel de células escamosas o cáncer de vejiga no músculo invasivo o para los que hubieran finalizado el tratamiento  $\geq 5$  años desde la aleatorización y sin enfermedad activa.

Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas debían aceptar el uso de métodos de barrera altamente eficaces y ellos abstenerse de la donación de esperma, durante el tratamiento y 3 meses tras finalizar el tratamiento con darolutamida y 6 meses tras finalizar el tratamiento con docetaxel.

Todos los pacientes recibieron un análogo de la LHRH simultáneamente o se sometieron a una orquiectomía bilateral. La TPA (agonista/antagonista de LHRH concurrentemente u orquiectomía bilateral) se inició  $\leq 12$  semanas antes de la aleatorización y continuó durante todo el estudio.

En total, 1306 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir 600 mg de darolutamida vía oral dos veces al día (n=651) o un placebo equivalente (n=655), de forma concomitante con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel como infusión intravenosa cada 21 días durante 6 ciclos, comenzando dentro de las 6 semanas posteriores al inicio. El tratamiento con darolutamida o placebo continuó hasta la progresión sintomática de la enfermedad, cambio de tratamiento antineoplásico, toxicidad inaceptable, muerte o la retirada del estudio.

Docetaxel podía administrarse en combinación con prednisona/prednisolona a criterio del investigador. Para prevenir reacciones de hipersensibilidad y retención de líquidos, se administró dexametasona previa a la infusión de docetaxel y antieméticos según la práctica clínica local.

La aleatorización se estratificó según la extensión de la enfermedad [solo metástasis en los ganglios linfáticos no regionales (M1a), metástasis óseas con o sin metástasis en los ganglios linfáticos (M1b) o metástasis viscerales con o sin

metástasis en los ganglios linfáticos o con o sin metástasis óseas (M1c)] y según el nivel de fosfatasa alcalina basal [ $<$  LSN o  $\geq$  LSN].

A los pacientes con metástasis cerebrales se les permitió participar en el estudio, pero no se incluyó a ningún paciente con metástasis cerebrales.

La variable primaria para evaluar la eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), el tiempo hasta la progresión del dolor, la supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES), el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (EES), el tiempo hasta el inicio del tratamiento antineoplásico posterior, el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad y el tiempo hasta el inicio del uso de opiáceos durante  $\geq 7$  días consecutivos. Entre las variables exploratorias se determinó el tiempo a la progresión por PSA (testosterona sérica  $< 0,50$  ng/ml, PSA  $\geq 2$  ng/ml por encima del nadir y  $\geq 25\%$  de aumento por encima del nadir), tasas de respuesta absoluta y relativa del PSA, respuesta absoluta de PSA y respuesta relativa de PSA al 30%, evaluadas estas dos últimas a los 6 y 12 meses después de la aleatorización, el porcentaje de pacientes con deterioro del estado funcional ECOG y la calidad de vida percibida por los pacientes evaluada con los cuestionarios NCCN-FACT-FPSI-17 (National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Symptom Index 17-item questionnaire) y BPI-SF (Brief pain inventory – short form).

Se planificó un análisis intermedio y un análisis final, cuando se hubieran observado aproximadamente 153 y 509 muertes, respectivamente. Se realizaron análisis de sensibilidad para la SG.

Se implementaron varios cambios al protocolo y revisiones del plan de análisis estadístico (SAP, por sus siglas en inglés, statistical analysis plan). Se informaron desviaciones importantes del protocolo en el 73,3% vs. 73,9% de los pacientes del grupo de experimental y control, respectivamente, en el 15,8% vs. 12,1% relacionadas con el COVID19, respectivamente, en el 56,8% vs. 57,0% relacionadas con el procedimiento, el 36,4% vs. 35,5%, relacionadas con el tratamiento, un paciente (0,2%) del grupo control fue aleatorizado por error, no observándose diferencias importantes entre los brazos de tratamiento.

En general, las características demográficas y de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años (intervalo 41-89), el 0,5% eran  $\geq 85$  años, un 52% de raza caucásica, un 36% asiáticos y un 4% de raza negra. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason  $\geq 8$  en el momento del diagnóstico (78%). El 71% de los pacientes presentaron una puntuación de ECOG PS de 0 y el 29% de 1. En el 86,1% la enfermedad era de novo y en el 12,9% enfermedad recurrente. En el 87,9% vs. 89,0% de los pacientes del grupo de experimental y control, respectivamente, el tumor primario era irreseccable, en el 86,9% vs. 86,5% no se había realizado cirugía (prostatectomía). Al entrar en el estudio, el 3% de los pacientes tenía M1a, el 79,5% M1b y el 17,5% M1c; el 86,5% vs. 88,7% de los pacientes del grupo de experimental y control, respectivamente, presentaban enfermedad en estadio IV en el momento del diagnóstico. El 77,0% de los pacientes tenía alto volumen de enfermedad y el 23,0% bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de metástasis viscerales o 4 o más lesiones óseas, con al menos una metástasis más allá de la columna vertebral y los huesos pélvicos. El 55,5% de los pacientes tenían la fosfatasa alcalina  $\geq$  LSN; la mediana del nivel de PSA al inicio fue de 30,3  $\mu\text{g/l}$  y 24,2  $\mu\text{g/l}$  para el grupo experimental y control, respectivamente, el 52,1% vs. 54,0% tenían niveles de testosterona  $< 0,5$  ng/ml, respectivamente. Se permitió el tratamiento con bisfosfonatos o denosumab, recibéndolo alrededor de un 25% de los pacientes. Hubo 4 pacientes (0,6%) en el grupo de darolutamida+docetaxel+TPA con antecedentes de convulsiones.

## Resultados

A fecha de corte de datos de 25 de octubre de 2021, se habían producido un total de 533 eventos de SG, 229 muertes (35,2%) en el brazo de darolutamida+docetaxel+TPA y 304 muertes (46,5%) en el brazo de placebo+docetaxel+TPA. La mediana de la duración del tratamiento fue de 41,0 meses (intervalo: 0,1 a 56,5 meses) en los pacientes tratados con

darolutamida+docetaxel y de 16,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,8 meses) en los pacientes tratados con placebo+docetaxel. La mediana del tiempo de seguimiento desde la aleatorización hasta el último contacto o muerte fue de 43,7 meses en el brazo de experimental y de 42,4 meses en el brazo de control. El 87,6% y el 85,5% de los pacientes recibieron 6 ciclos completos de docetaxel y el 1,5% y el 2,0% no recibieron docetaxel en el grupo de darolutamida+docetaxel+TPA y placebo+docetaxel+TPA, respectivamente.

En la tabla 1 se muestran los resultados de la variable principal de eficacia (SG) del estudio ARASENS y en la figura 1 las curvas de Kaplan-Meier.

**Tabla 1.** Resultados de la variable primaria de eficacia del estudio ARASENS (población FAS).

Variable principal de eficacia del estudio ARASENS	Darolutamida+docetaxel+ TPA (N=651)	Placebo+ docetaxel+ TPA (N=654) <sup>a</sup>
<b>Supervivencia global (SG)<sup>d</sup></b>		
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	229 (35,2%)	304 (46,5%)
<b>Mediana SG (meses) (IC 95%)</b>	NA (NA, NA)	48,9 (44,4, NA)
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	0,675 (0,568, 0,801)	
<b>Valor-p (unilateral)<sup>c</sup></b>	<0,0001	
<b>Tasa SG a 12 meses (%) (IC 95%)</b>	94,9 (93,2, 96,6)	90,3 (88,0, 92,5)
<b>Tasa SG a 24 meses (%) (IC 95%)</b>	83,1 (80,2, 86,0)	76,8 (73,5, 80,1)
<b>Tasa SG a 36 meses (%) (IC 95%)</b>	72,3 (68,8, 75,8)	63,8 (60,1, 67,6)
<b>Tasa SG a 48 meses (%) (IC 95%)</b>	62,7 (58,7, 66,7)	50,4 (46,3, 54,6)

IC = intervalo de confianza; NA: no alcanzado; SG = supervivencia global; TPA = terapia de privación anrogénica.

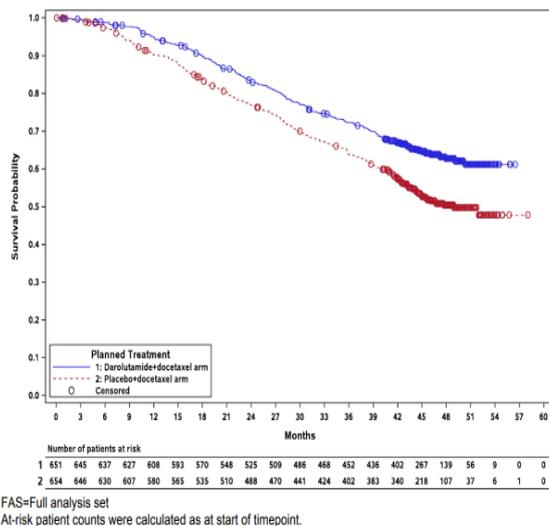
a. Se excluyó de todos los análisis a un paciente del grupo del placebo.

b. Una hazard ratio < 1 favorece a darolutamida.

c. Basado en la estratificación por el test log rank.

d. Los resultados de la SG fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo la extensión de la enfermedad y los niveles de fosfatasa alcalina.

**Figura 1.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia global del estudio ARASENS<sup>a</sup>



a. La tasa de SG a los 36 meses era del 72,3% (IC 95%, 68,8 a 75,8) en el grupo de darolutamida+docetaxel frente al 63,8% (IC 95%, 60,1 a 67,6) en el grupo de placebo+docetaxel. La tasa de SG a los 48 meses era del 62,7% (IC 95%, 58,7 a 66,7) en el grupo de darolutamida+docetaxel frente al 50,4% (IC 95%, 46,3 a 54,6) en el grupo de placebo+docetaxel.

Los resultados de las variables secundarias fueron favorables al grupo que recibió darolutamida + docetaxel + TPA respecto al grupo que recibió placebo + docetaxel + TPA, el tiempo hasta el CPRC (mediana no alcanzada frente a 19,1 meses; HR=0,357, p < 0,0001), el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (mediana no alcanzada en ninguno de los brazos de tratamiento; HR=0,712, p=0,0081), el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia antineoplásica posterior (mediana no alcanzada frente a 25,3 meses; HR=0,388, p< 0,0001), el tiempo hasta la progresión del dolor (mediana no alcanzada vs. 27,5 meses; HR=0,792, p=0,0058) y el tiempo de supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (mediana 51,2 vs. 39,7 meses; HR=0,609, p<0,0001). En la tabla 2 se muestran los resultados de las principales variables secundarias del estudio ARASENS.

**Tabla 2.** Resultados de las variables secundarias clave de eficacia del estudio ARASENS.

Variables secundarias de eficacia del estudio ARASENS	Darolutamida+ docetaxel + TPA (N=651)	Placebo+ docetaxel + TPA (N=654) <sup>a</sup>
<b>Tiempo a CPRC <sup>(1)</sup></b>		
Pacientes con evento, n (%)	225 (34,6)	391 (59,8)
PSA progresión, n (%)	121/225 (53,8)	289/391 (73,9)
Progresion clínica, n (%)	53/225 (23,6)	53/391 (13,6)
Progresion radiológica, n (%)	51/225 (22,7)	49/391 (12,5)
Mediana (meses)	NA	19,1
(IC 95%)	(NA, NA)	(16,5, 21,8)
Hazard Ratio <sup>b</sup> (IC 95%)	0,36 (0,30, 0,42)	
Valor-p	<0,0001	
<b>Tiempo hasta la progresión del dolor <sup>(2)</sup></b>		

<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	222 (34,1)	248 (37,9)
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	NA (30,5, NA)	27,5 (22,0, 36,1)
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	0,79 (0,66, 0,95)	
<b>Valor-p</b>	0,0058	
<b>Supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES) <sup>(3)</sup></b>		
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	257 (39,5)	329 (50,3)
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	51,2 (47,2 NA)	39,7 (36,0, 42,3)
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	0,61 (0,52, 0,72)	
<b>Valor-p</b>	<0,0001	
<b>Tiempo al primer evento esquelético (EES)</b>		
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	95 (14,6)	108 (16,5)
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	0,71 (0,54, 0,94)	
<b>Valor-p</b>	0,0081	
<b>Tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica sistémica posterior</b>		
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	219 (33,6)	395 (60,4)
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	NA (NA, NA)	25,3 (23,1, 28,8)
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	0,39 (0,33, 0,46)	
<b>Valor-p</b>	<0,0001	
<b>Tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad</b>		
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	351 (53,9)	
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	19,3 (13,8, 24,8)	
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	1,043 (0,894, 1,217)	
<b>Valor-p</b>	0,7073	
<b>Tiempo hasta el inicio del uso de opioides durante ≥7 días consecutivos <sup>(4)</sup></b>		
<b>Pacientes con evento, n (%)</b>	92 (14,1)	117 (17,9)
<b>Mediana (meses) (IC 95%)</b>	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
<b>Hazard Ratio<sup>b</sup> (IC 95%)</b>	0,69 (0,52, 0,90)	
<b>Valor-p</b>	0,0037	

Abreviaturas: BPI-SF = Brief pain inventory – short form; CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración; EBRT = External beam radiation therapy; EES = tiempo al primer evento esquelético; ePRO = Electronic patient-reported outcome; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA = no alcanzado; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3; PSA = Prostate-specific antigen; SL-EES Supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos; TPA = terapia de privación androgénica; WPS = Worst pain subscale.

a. Se excluyó de todos los análisis a un paciente del grupo del placebo.

b. Una hazard ratio < 1 favorece a darolutamida

(1) La definición de CPRC (36) según los criterios PCWG3 incluye niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dl (definido como la fecha en que se documentó un aumento  $\geq 25\%$  y un aumento absoluto de  $\geq 2$  ng/ml desde el valor más bajo (en o después del inicio), ambos confirmados por un segundo valor obtenido al menos 3 semanas después) y una primera evaluación en al menos 12 semanas desde la aleatorización.

(2) Tiempo a la progresión del dolor: tiempo desde la aleatorización hasta la primera fecha en que un paciente experimentó progresión del dolor, evaluado por la escala Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF).

La progresión del dolor se definió como:

- Para pacientes asintomáticos (subescala de peor dolor [WPS] = 0 al inicio del estudio, evaluado mediante el cuestionario BPI-SF [dispositivo ePRO]):

- Un aumento de 2 o más puntos en la puntuación del "peor dolor en 24 horas" (es decir, aumento de 2 o más puntos en la puntuación WPS) desde el punto más bajo (es decir, cero) observado en 2 evaluaciones consecutivas con  $\geq 4$  semanas de diferencia, o

- Inicio del uso de opiáceos de acción corta o prolongada para el dolor

- Para pacientes sintomáticos (WPS >0 al inicio):

- Un aumento de 2 o más puntos en la puntuación del "peor dolor en 24 horas" (es decir, aumento de 2 o más puntos en la puntuación WPS) desde el nadir observado en 2 evaluaciones consecutivas con  $\geq 4$  semanas de diferencia y una WPS de  $\geq 4$ , o

- Inicio del uso de opiáceos de acción corta o prolongada para el dolor.

(3) Supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES): tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un evento esquelético sintomático (EES) o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Un EES se definió como la ocurrencia de uno de los siguientes:

- Administración de EBRT para aliviar los síntomas esqueléticos, o

- Nueva fractura ósea patológica sintomática, o

- Compresión de la médula espinal, o

- Intervención quirúrgica ortopédica relacionada con el tumor

(4) El uso de opiáceos relacionado con el dolor del cáncer de próstata se incluyó en el análisis, mientras que se excluyó el uso de opiáceos por causas no malignas.

Se realizó un análisis de sensibilidad del tiempo a CRPC basado en las evaluaciones de testosterona y PSA del laboratorio central y local. Con 147 (22,6%) eventos en el brazo de darolutamida+docetaxel+TPA y 217 (33,2%) en el brazo de placebo+docetaxel+TPA, se observaron resultados positivos en el tiempo hasta el CPRC excluyendo la progresión del PSA a favor del brazo de darolutamida+docetaxel+TPA, en línea con el análisis primario (HR 0,463; IC 95%: 0,375; 0,572).

Los resultados de las principales variables exploratorias se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Resultados de variables exploratorias de eficacia del estudio ARASENS.

Variables exploratorias de eficacia del estudio ARASENS	Darolutamida+docetaxel + TPA (N=651)	Placebo+ docetaxel + TPA (N=654) <sup>a</sup>
<b>Tiempo de progresión del PSA según PCWG3 <sup>(1)</sup></b>		
Pacientes con evento, n (%)	136 (20,9)	310 (47,4)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA, NA)	22,4 (22,1, 27,6)
Hazard Ratio <sup>b</sup> (IC 95%)	0,26 (0,21, 0,31)	
Valor-p	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta de PSA <sup>(2)</sup></b>		
Tasa de respuesta absoluta (PSA < 2 ng/ml), n (%) a los 6 meses de la aleatorización	317 (48,7)	156 (23,9)
Tasa de respuesta absoluta (PSA < 2 ng/ml), n (%) a los 12 meses de la aleatorización	392 (60,2)	171 (26,1)
Tasa de respuesta relativa (≥ 90% reducción del PSA basal), n (%) a los 6 meses de la aleatorización	534 (82,0)	356 (54,4)
Tasa de respuesta relativa (≥ 90% reducción del PSA basal), n (%) a los 12 meses de la aleatorización	549 (84,3)	376 (57,5)

Abreviaturas: CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración; IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; NA: no alcanzado; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3; PSA = Prostate-specific antigen; TPA = terapia de privación androgénica.

a. Se excluyó de todos los análisis a un paciente del grupo del placebo.

(1) Tiempo hasta la progresión del PSA: tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión del PSA (con testosterona a un nivel de castración <0,5 ng/ml). La definición de progresión del PSA es la misma que se describió anteriormente para el tiempo a CPRC.

(2) Para evaluar las tasas de respuesta absoluta y relativa del PSA, la tasa de respuesta se determinó dividiendo el número de pacientes con respuesta del PSA por el número total de pacientes aleatorizados.

- La respuesta absoluta de PSA (evaluada a los 6 y 12 meses después de la aleatorización) se definió como un valor de PSA inicial por encima del límite de detección y un nivel de PSA posterior al inicio por debajo de 0,2 ng/ml, confirmado por un segundo valor de PSA posterior por debajo de 0,2 ng/ml, 3 o más semanas después, con todos los valores potenciales de PSA entre la fecha inicial y la fecha de confirmación por debajo de 0,2 ng/ml.

- La respuesta relativa de PSA al 90% (evaluada a los 3, 6 y 12 meses después de la aleatorización) se definió como un valor inicial de PSA por encima del límite de detección y una reducción posterior al inicio de ≥ 90% en el nivel de PSA en comparación con el valor inicial, confirmado por un segundo valor de PSA subsiguiente con una reducción de ≥ 30% desde el inicio, 3 o más semanas después, con todos los valores de PSA potenciales entre la fecha inicial y la fecha de confirmación mostrando una reducción de ≥ 90% desde el inicio.

Los pacientes podían recibir tratamiento antineoplásico sistémico posterior para el CP o para otras neoplasias primarias malignas. Un 33,6% de pacientes en el grupo de darolutamida+docetaxel+TPA y un 60,4% en el grupo

placebo+docetaxel+TPA recibieron una terapia posterior. Los principales tratamientos antineoplásicos sistémicos posteriores después de la aleatorización que recibieron los pacientes (>1% de pacientes) para el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA vs. placebo + docetaxel + TPA fueron: acetato de abiraterona (11,8% vs. 27,2%), enzalutamida (3,8% vs. 12,7%), bicalutamida (4,1% vs. 6,9%), docetaxel (3,8% vs. 5,5%), cabazitaxel (3,7% vs. 4,0%), carboplatino (2,6% vs. 0,8%), etopósido (1,8% vs. 0,3%), Radio 223 (1,2% vs. 0,8%) y sipuleucel-T (0,6% vs. 1,1%).

### Calidad de vida

La calidad de vida de los pacientes durante el estudio se evaluó con los cuestionarios NCCN-FACT-FPSI-17 y BPI-SF.

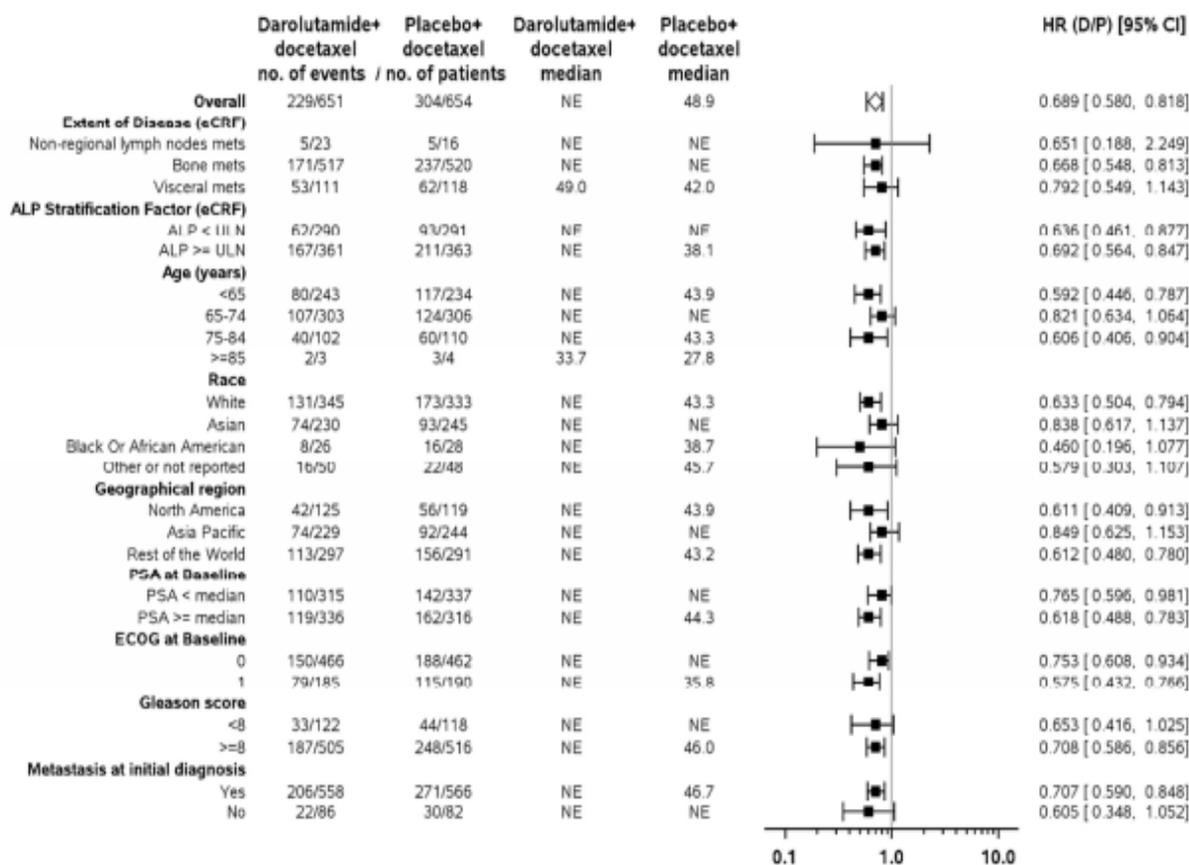
El cuestionario NCCN-FACT-FPSI-17 captura los síntomas comunes (p. ej., dolor, dificultad para orinar) y efectos secundarios relacionados con el tratamiento (por ejemplo, fatiga, aumento de peso, disminución de la función sexual). Este cuestionario se utilizó para evaluar los síntomas del CP, los síntomas del tratamiento del CP y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con CP. El tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera fecha en que un paciente experimentó un aumento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad según el cuestionario NCCN-FACT-FPSI-17 (dispositivo ePRO) y un aumento en los síntomas físicos relacionados con la enfermedad se definió como una disminución de 3 puntos en la subescala FPSI-DRS-P (Functional Prostate Symptom Index- Disease-Related Symptoms-Physical) desde el inicio (una puntuación más baja indica una mayor carga de síntomas), observada en 2 evaluaciones consecutivas con  $\geq 4$  semanas de diferencia.

La progresión del dolor se evaluó por los resultados percibidos por el paciente (RPP) mediante el Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), definido como un empeoramiento de al menos 2 puntos desde el nadir y el inicio del uso de opiáceos de acción corta o prolongada para el dolor durante  $\geq 7$  días consecutivos. Los resultados de la pregunta 3 del BPI-SF, "peor dolor en 24 horas", se utilizaron para el análisis del tiempo hasta la progresión del dolor, un criterio de valoración secundario de la eficacia. En relación al efecto en la calidad de vida percibido por los pacientes, no se detectaron diferencias significativas en el cambio observado desde el estado basal en la puntuación del cuestionario BPI-SF. Los resultados de los cuestionarios indicaron que la CVRS se mantuvo durante el tratamiento en ambos brazos de tratamiento. Al inicio del estudio (es decir, selección o visita 1/día 1), las puntuaciones de la intensidad del dolor y la interferencia del dolor del BPI-SF fueron similares entre los brazos de tratamiento. Se observaron cambios en los valores medios desde el inicio para las puntuaciones de intensidad del dolor e interferencia del dolor en ambos brazos de tratamiento, y no hubo diferencias clínicamente significativas (mínima diferencia = 2 puntos) entre los brazos de tratamiento.

### Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos para la SG (observación de al menos 10 eventos): extensión de la enfermedad (solo metástasis en ganglios linfáticos no regionales, metástasis óseas con o sin metástasis en ganglios linfáticos, o metástasis viscerales con o sin metástasis en ganglios linfáticos o con o sin metástasis óseas), fosfatasa alcalina basal ( $<LSN$ ,  $\geq LSN$ ), edad ( $<65$ , 65-74, 75-84,  $\geq 85$  años), raza (blanca, asiática, negra o afroamericana, otra), región geográfica (América del Norte, Asia Pacífico, Resto del mundo), valor de PSA basal ( $<$  mediana de la población general,  $\geq$  mediana de la población general), ECOG PS basal (0, 1), puntuación de Gleason ( $<8$ ,  $\geq 8$ ) en el diagnóstico inicial, metástasis en el diagnóstico inicial (Sí: Estadio IV-M1; No: Estadio I, IIA, IIB, III, IV-M0) se realizaron con el modelo de Cox no estratificado. En la figura 2 se muestran los resultados del análisis de subgrupos de SG en la población global del estudio ARASENS.

**Figura 2.** Forest Plot del análisis de subgrupos de supervivencia global en la población global del estudio ARASENS (28).



Abbreviations: ALP=Alkaline phosphatase; CI=Confidence interval; D/P=Darolutamide+docetaxel arm / placebo+docetaxel arm; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; eCRF=Electronic case report form; FAS=Full analysis set; HR=Hazard ratio; mets=Metastases; NE=Not evaluable due to censored data; no.=number; PSA=Prostate-specific antigen; ULN=Upper limit of normal

A hazard ratio <1 indicates superiority of the darolutamide+docetaxel arm over the placebo+docetaxel arm.

Hazard ratios and CIs were obtained from univariate analysis using Cox regression (unstratified). Medians were computed using Kaplan-Meier estimates.

No HR was calculated if <10 total events were observed within the subgroups across the treatment arms.

Extent of disease classification: Non-regional lymph node mets=M1a; Bone mets=M1b; Visceral mets=M1c

De manera general, el efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos evaluados para la variable SG, excepto en la distribución según presencia de metástasis viscerales y metástasis en nódulos linfáticos no regionales.

Se ha publicado el análisis por subgrupos de riesgo y de volumen descritos previamente del estudio ARASENS (35). Entre 1305 pacientes, 1005 (77%) presentaban alto volumen de neoplasia y 912 (70%) se clasificaron como enfermedad de alto riesgo. Los análisis de subgrupos según el volumen tumoral (alto y bajo), teniendo en cuenta que no estaban estratificados por estos factores, mostraron un beneficio favorable en SG (35), así como en el tiempo hasta el CPRC, SL-EES y el tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica sistémica posterior. No se observaron diferencias importantes en cuanto a la carga de enfermedad. Darolutamida con docetaxel y TPA mostró beneficio significativo de SG entre los pacientes con alto volumen (HR 0.69, IC 95% 0.57-0.82), alto riesgo (HR 0.71, IC 95% 0.58-0.86) y bajo riesgo (HR 0.62, IC 95% 0.42-0.90) y presentó tendencia al beneficio en la SG entre los pacientes de bajo volumen (HR 0.68, IC 95% 0.41-1.13). Asimismo, la incidencia de EA resultó similar en todos los subgrupos. En la figura 3 del anexo se muestran las curvas de Kaplan-Meier de SG por subgrupos según el volumen tumoral (alto y bajo) y enfermedad de alto y bajo riesgo y en la figura 4 del anexo se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos por volumen tumoral (alto y bajo) (35).

## Seguridad (28,33)

El perfil de seguridad de darolutamida en combinación con docetaxel y TPA en CPHSm se basa principalmente en los datos del estudio pivotal ARASENS (fecha corte de datos 25 de octubre de 2021) de los pacientes que recibieron al menos una dosis de darolutamida o placebo (n=1302, 652 pacientes del brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y 650 del brazo de placebo + docetaxel y TPA).

En ensayo ARASENS la exposición al tratamiento fue más prolongada en el brazo de darolutamida+docetaxel+TPA que en el brazo de placebo+docetaxel+TPA (mediana de 41,0 meses (intervalo: 0,1 a 56,5 meses) y 16,7 meses (intervalo: 0,3 a 55,8 meses), respectivamente). La mediana del porcentaje de dosis planificada fue del 100% y la media estuvo por encima del 97% en ambos brazos de tratamiento. Después de la última dosis de docetaxel, los pacientes continuaron con el fármaco del estudio (darolutamida o placebo) una mediana de 36,9 meses en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA (n=642) y de 13,1 meses en el brazo de placebo + docetaxel + TPA (n=637). El 87,6% de los pacientes en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y el 85,5% en el brazo de placebo + docetaxel + TPA recibieron 6 ciclos de docetaxel (mediana de 6 ciclos en ambos brazos de tratamiento). La mayoría de los pacientes en ambos brazos recibieron al menos una dosis de docetaxel en las 6 semanas posteriores a la primera dosis de darolutamida o placebo. Hubo 10 pacientes (1,5%) en el brazo de experimental y 13 pacientes (2,0%) en el brazo de control que no recibieron docetaxel, aunque inicialmente se consideró que estos pacientes eran candidatos a recibir docetaxel, después de la aleatorización no se consideraron elegibles para recibir docetaxel concomitante.

Se informaron dos casos de sobredosis de darolutamida, ambos con una dosis diaria total de 2400 mg durante 1 día solamente. No se informaron efectos adversos (EA) en ninguno de los pacientes.

A fecha de corte de datos, 424 pacientes (32,5%) seguían en tratamiento, 299 (45,9%) con darolutamida y 125 (19,1%) con placebo. Hubo 105 (16,1%) pacientes en el brazo de darolutamida y 38 (5,8%) en el brazo de placebo que recibieron tratamiento > 48 meses. El 54,1% vs. 80,4% en el brazo de darolutamida y placebo, respectivamente, habían suspendido el tratamiento, siendo el motivo principal la progresión de la enfermedad (19,5% vs. 41,6% por progresión clínica, respectivamente y 12,9% vs. 20,2% por progresión radiológica, respectivamente), el 11,1% vs. 8,1% respectivamente, lo suspendieron por EA.

La incidencia de efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAE, *treatment-emergent adverse event*, por sus siglas en inglés) de cualquier grado fue comparable entre los brazos de tratamiento (99,5% en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA vs. 98,9% en el brazo de placebo + docetaxel + TPA), un 70,2% vs. 67,5%, respectivamente, fueron TEAE de grado  $\geq 3$ , de los que un 9,5% vs. 6,3%, respectivamente, fueron TEAE relacionados con el tratamiento (TEAERT) y en un 42,6% (en ambos brazos) relacionados con docetaxel. Los TEAE se definen como EA que ocurrieron o empeoraron en severidad desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta 30 días después de la última dosis y los TEAERT fueron aquellos que el investigador consideró al menos posiblemente relacionados con el fármaco del estudio.

Los TEAE que dieron lugar a la modificación de la dosis del fármaco del estudio (darolutamida o placebo) se comunicaron en el 25,9% vs. 17,2% de los pacientes del brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y placebo + docetaxel + TPA, respectivamente, los TEAE que dieron lugar a la modificación de la dosis de docetaxel fueron similares en ambos brazos (32,8% y 32,9%, respectivamente). En la tabla 4 se resumen los TEAE notificados en el ensayo ARASENS (28).

**Tabla 4.** Resumen de los efectos adversos emergentes del tratamiento en la población de seguridad del ensayo ARASENS (fecha corte datos: 25-octubre-2021) (28).

	Brazo de darolutamida+docetaxel + TPA (N=652)	Brazo de placebo+docetaxel + TPA (N=650)
Cualquier TEAE	99,5%	98,9%
Cualquier TEAERT	52,1%	47,4%
TEAE grado $\geq 3$	70,2%	67,5%
TEAERT grado $\geq 3$	9,5%	6,3%
TEAE graves	44,8%	42,3%
TEAERT graves	4,4%	3,5%
Muerte por TEAE (darolutamida o placebo)	4,1% (27 pacientes)	4,0% (26 pacientes)
Muerte por TEAERT (darolutamida o placebo)	0%	0,5% (3 pacientes)
TEAE que llevan a modificar la dosis del tratamiento del estudio	25,9%	17,2%
TEAERT que llevan a modificar la dosis del tratamiento del estudio	11,5%	6,3%
TEAE que llevan a suspender el tratamiento del estudio	13,5%	10,6%
TEAERT que llevan a suspender el tratamiento del estudio	3,8%	2,0%
<b>TEAE con docetaxel</b>		
TEAERT docetaxel	87,9%	88,5%
TEAE grado $\geq 3$ docetaxel	42,6%	42,6%
TEAE graves docetaxel	16,9%	16,2%
TEAE que llevan a modificar la dosis de docetaxel	32,8%	32,9%
Muerte por TEAERT	0,2% (1 paciente)	0,6% (4 pacientes)
TEAERT modificación dosis de docetaxel	27,5%	27,7%
TEAE suspensión tratamiento con docetaxel	6,9%	8,8%

Abreviaturas: EA = efectos adversos; EART = efectos adversos relacionados con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves; N = número total de pacientes; TEAE = efectos adversos emergentes del tratamiento; TEAERT = efectos adversos emergentes relacionados con el tratamiento; TPA = terapia de privación androgénica.

Nota: las modificaciones de dosis incluyen reducciones y suspensiones de dosis.

Los TEAE más frecuentes ( $\geq 15\%$  de los pacientes en cualquiera de los brazos de tratamiento) se muestran en la tabla 5, estuvieron en línea con el perfil de seguridad conocido de docetaxel, darolutamida y TPA, fueron más frecuentes en los primeros 3 meses de tratamiento.

**Tabla 5.** Efectos adversos más frecuentes ( $\geq 15\%$  de los pacientes) en la población evaluada para la seguridad en el estudio ARASENS (28).

TEAE de cualquier grado (%)	Brazo de darolutamida+docetaxel + TPA (N=652)	Brazo de placebo+docetaxel + TPA (N=650)
TEAE de cualquier grado (%)	99,5%	98,9%
Alopecia	40,5%	40,6%
Fatiga	33,1%	32,9%
Anemia	27,8%	25,1%
Artralgia	27,3%	26,8%
Edema periférico	26,5%	26,0%
Disminución recuento neutrófilos	26,1%	23,8%
Diarrea	25,6%	24,0%
Disminución recuento leucocitos	23,8%	22,0%
Estreñimiento	22,5%	20,0%
Sofocos	19,0%	18,8%
Dolor espalda	18,9%	18,9%
Disminución apetito	18,0%	13,1%
Aumento de peso	17,8%	15,7%
Náuseas	1,6%	20,5%
Aumento ALT	15,6%	12,9%
Dolor en las extremidades	15,0%	12,0%

ALT = alanina aminotransferasa; EA = efectos adversos; TEAE = efectos adversos emergentes del tratamiento; TPA = terapia de privación androgénica.

Los TEAE más frecuentes asociados con docetaxel en el estudio ARASENS fueron: alopecia, anemia, disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, diarrea, estreñimiento, náuseas, neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica, mialgia, disgeusia, astenia y disnea.

Los TEAE de grado 3 o 4 que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes en cualquiera de los brazos de tratamiento del estudio ARASENS se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Efectos adversos emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 más frecuentes ( $\geq 2\%$  de los pacientes) en la población evaluada para la seguridad en el estudio ARASENS (28).

EA grado 3 o 4 (%)	Brazo de darolutamida+docetaxel + TPA (N=652)	Brazo de placebo+docetaxel + TPA (N=650)
EA grado 3 o 4 (%)	70,2%	67,5%
Disminución recuento neutrófilos	23,2%	21,5%
Disminución recuento leucocitos	16,9%	14,9%
Neutropenia	8,6%	10,5%
Neutropenia febril	7,8%	7,4%
Hipertensión	6,4%	3,2%
Anemia	4,8%	5,1%
Neumonía	3,2%	3,1%
Hiperglucemia	2,8%	3,7%
Aumento ALT	2,8%	1,7%
Aumento AST	2,6%	1,1%
Leucopenia	2,3%	2,9%
Aumento de peso	2,1%	1,2%
Infeción tracto urinario	2,0%	1,6%
Dolor óseo	1,2%	2,9%

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; EA: efectos adversos; TEAE = efectos adversos emergentes del tratamiento; TPA = terapia de deprivación androgénica.

Las tasas de efectos adversos graves fueron altas aunque similares entre los brazos de tratamiento (44,8% vs. 42,3%, en el brazo experimental y control, respectivamente). En la tabla 7 se muestran los TEAE graves que se notificaron en el estudio ARASENS en  $\geq 1\%$  de los pacientes en cualquiera de los brazos de tratamiento.

**Tabla 7.** Efectos adversos emergentes del tratamiento graves ( $\geq 1\%$  de los pacientes) en la población de seguridad del estudio ARASENS (28).

Ensayo ARASENS Efectos adversos graves emergentes del tratamiento (%)	Brazo de darolutamida+docetaxel + TPA (N=652)	Brazo de placebo+docetaxel + TPA (N=650)
Neutropenia febril	6,1%	6,0%
Disminución recuento neutrófilos	2,8%	1,5%
Neumonía	2,5%	3,2%
Neutropenia	1,8%	2,2%
Pirexia	1,4%	2,3%
Neumonía por COVID-19	1,1%	0,5%
Aumento ALT	0,9%	1,2%
Infección del tracto urinario	0,9%	1,1%
Compresión medula espinal	0,3%	1,1%

ALT = alanina aminotransferasa; EA: efectos adversos; TEAE = efectos adversos emergentes del tratamiento; TPA = terapia de privación androgénica.

#### TEAE de especial interés

Los TEAE de especial interés se definieron como eventos/trastornos que representan riesgos potenciales o conocidos asociados con TPA o con antiandrógenos. Fueron en general, de grado 1 o 2. Los TEAE de especial interés asociados a TPA o antiandrógenos más frecuentes en el estudio ARASENS se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8.** Efectos adversos de especial interés asociados con la terapia de privación androgénica o con los antiandrógenos en la población de seguridad del estudio ARASENS (28).

Ensayo ARASENS Efectos adversos emergentes del tratamiento de especial interés (%)	Brazo de darolutamida+docetaxel + TPA (N=652)	Brazo de placebo+docetaxel + TPA (N=650)
Fatiga/astenia	48,3%	49,1%
Fatiga/astenia grave	0,5%	0,3%
Fracturas óseas (excluyendo fracturas patológicas)	7,5%	5,1%
Fracturas óseas grado 3	1,5%	2,3%
Fracturas óseas graves	1,4%	1,5%
Caídas	6,6%	4,6%
Caídas graves	0,3%	0%

Vasodilatación/sofocos	20,4%	21,7%
Trastornos mamarios/ginecomastia	3,2%	1,5%
Erupción cutánea	16,6%	13,5%
Erupción cutánea grado 3	1,2%	0,2%
Hipertensión	13,8%	9,4%
Hipertensión grado 3	6,4%	3,5%
Trastornos cardíacos (arritmias, cardiopatía isquémica, infarto miocardio)	12,7%	13,8%
Trastornos cardíacos grado 5	0,8%	0,5%
Diabetes/hiperglucemia	15,2%	14,3%
Diabetes/hiperglucemia grado 3	3,5%	4,5%
Deterioro mental/trastorno cognitivo/déficit de atención	3,5%	2,3%
Depresión/trastornos del estado del ánimo	3,2%	3,7%
Eventos cerebrovasculares		
Isquemia cerebral	1,2%	1,2%
Hemorragia craneal/intracraneal	0,9%	0,2%
Convulsiones	0,6%	0,2%
Pérdida de peso	3,4%	5,4%

El 51,3% vs. 49,2% de los pacientes en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y en el brazo de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente, tenían antecedentes médicos de hipertensión. La hipertensión se comunicó en el 13,8% vs. 9,4% de los pacientes tratados con darolutamida+docetaxel + TPA y con placebo+docetaxel + TPA, respectivamente. Cuando se ajustó por la duración del tratamiento, la hipertensión fue similar en ambos brazos (5,2 vs. 5,1 por 100 personas-año). Se notificó un caso de hipertensión de grado 5 con arteriosclerosis de grado 5 en el grupo de darolutamida+docetaxel+TPA, sin embargo, no se consideró que estuviera relacionado con darolutamida. No hubo eventos de grado 5 en el grupo de placebo + docetaxel + TPA. Se notificó un caso (0,2%) de erupción cutánea de grado 4 en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y ninguno en el brazo de placebo + docetaxel + TPA y fue grave en un paciente (0,2%) en ambos brazos de tratamiento. La diabetes mellitus e hiperglucemia se informaron con una frecuencia similar entre los brazos de tratamiento, siendo más frecuente en los 3 primeros meses de tratamiento. Los trastornos cerebrovasculares fueron comparables en ambos brazos de tratamiento, principalmente isquemia cerebral y hemorragia cerebral e intracraneal, si bien no se consideraron relacionados con el tratamiento. Los episodios de convulsiones fueron de grado 1 (0,2 % vs. 0%) o de grado 2 (0,5% vs. 0,2%) en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y en el brazo de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente.

Las anomalías de laboratorio (de cualquier grado) notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 50\%$  de los pacientes en cualquiera de los brazos) fueron anemia, disminución del recuento de linfocitos, disminución del recuento de glóbulos blancos y disminución del recuento de neutrófilos, hiperglucemia, aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la fosfatasa alcalina, hiperpotasemia y aumento de la bilirrubina en sangre. La anemia y la neutropenia son riesgos conocidos asociados con docetaxel. La incidencia de anemia, disminución del

recuento de linfocitos y disminución de glóbulos blancos fue similar en los dos brazos de tratamiento. Los TEAE de grado  $\geq 4$  fueron en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA vs. brazo de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente: aumento de la fosfatasa alcalina (1,7% vs. 2,9%), disminución del recuento de linfocitos (0,8% vs. 0,2%), disminución del recuento de neutrófilos (0,8% vs. 0%), hiperglucemia (0,4% vs. 0%) e hiperpotasemia (0% vs. 0,2%).

Hubo 2 posibles casos de la Ley de Hy, con alto riesgo de lesión hepática inducida por fármacos, en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y un caso en el brazo de placebo + docetaxel + TPA. Hubo 7 casos de daño hepático inducido por fármacos (3 pacientes (0,5%) en el brazo de darolutamida + docetaxel y 4 pacientes (0,6%) en el grupo de placebo + docetaxel).

Se notificó prolongación del intervalo QT corregido de Fridericia (QTcF) en el electrocardiograma en 5 pacientes (0,8%) en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y en 7 pacientes (1,1%) en el brazo de placebo + docetaxel + TPA, que no se informaron como graves.

En el estudio pivotal, se informaron nuevas neoplasias malignas primarias en 25 pacientes (3,8%) en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y en 16 pacientes (2,5%) en el brazo de placebo + docetaxel + TPA. Las neoplasias malignas primarias notificadas en  $\geq 2$  pacientes en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y en el brazo de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente, fueron: carcinoma basocelular [3 pacientes (0,5%) vs. 1 paciente (0,2%)], carcinoma epidermoide de piel [2 pacientes (0,3%) vs. 2 pacientes (0,3%)], carcinoma de páncreas [2 pacientes (0,3%) vs. 0 pacientes (0%)], carcinoma de células escamosas [2 pacientes (0,3%) vs. 0 pacientes (0%)]. En 8 pacientes del grupo de darolutamida + docetaxel + TPA y en 2 pacientes del grupo de placebo + docetaxel + TPA se administró tratamiento antineoplásico sistémico posterior para nuevas neoplasias malignas primarias.

En el estudio ARASENS se notificaron 229 muertes (35,1%) en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y 304 (46,8%) en el brazo de placebo + docetaxel + TPA a fecha de corte de la base de datos, siendo el motivo principal la progresión de la enfermedad en ambos grupos de tratamiento (26,1% vs. 36,0%, respectivamente). La mayoría de las muertes ocurrieron más de 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio en ambos brazos de tratamiento (30,5% vs. 42,6%, respectivamente), mientras que se notificaron 4,4% vs. 4,2%, respectivamente, dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco, en el 2,9% vs. 1,5% respectivamente, fueron por EA y en el 0,8% vs. 0,6% respectivamente, por progresión de la enfermedad. La única causa de muerte más frecuente en el brazo de darolutamida que en el de placebo fue "neumonía por COVID-19" (0,6% vs. 0,2%). Hubo 7 muertes por trastornos cardíacos y vasculares (arteriosclerosis+hipertensión; complicación anestésica cardíaca; insuficiencia cardíaca aguda; infarto de miocardio; trastorno cardíaco; infarto agudo de miocardio; y paro cardíaco) y 2 muertes adicionales por ictus hemorrágico y hemorragia subaracnoidea, ninguna relacionada con darolutamida. En el brazo de placebo+docetaxel+TPA, se informaron 3 muertes por trastornos cardíacos y vasculares (2 por paro cardíaco y una por insuficiencia cardíaca, y una muerte adicional causada por accidente cerebrovascular). En el brazo de darolutamida hubo 2 muertes por neoplasia maligna secundaria (carcinoma de células uroteliales y cáncer gástrico, respectivamente) no relacionadas con darolutamida.

Los TEAE fueron la causa principal para las modificaciones de dosis (interrupciones y reducciones de dosis) (37,0% darolutamida vs. 32,0% placebo). Las suspensiones de dosis por EA fueron más frecuentes en el brazo experimental que en el de control (22,9% vs. 15,7%, respectivamente), siendo los más frecuentes ( $\geq 2\%$  de los pacientes): aumento de ALT (3,2% vs. 1,5%), aumento de AST (3,1% vs. 1,1%) y neutropenia febril (2,1% vs. 1,4%) en el brazo de darolutamida y placebo, respectivamente. Los TEAE más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del docetaxel ( $\geq 2\%$  de los pacientes) fueron: aumento de ALT (4,0% vs. 3,4%), disminución del recuento de neutrófilos (2,8% vs. 2,3%) y aumento de AST (2,8% vs. 1,7%) en el brazo de darolutamida y placebo, respectivamente. Las reducciones de dosis por TEAE fueron más frecuentes en el brazo de darolutamida que en el de placebo (8,7% vs. 4,3%) y los más frecuentes ( $\geq 2\%$  de los pacientes) fueron: aumento de ALT (2,8% vs. 1,2%) y aumento de AST (2,5% vs. 0,8%) en el grupo de darolutamida y placebo, respectivamente. Los TEAE más comunes que llevaron a la reducción de docetaxel (en  $\geq 2\%$  de los pacientes) fueron la



disminución del recuento de neutrófilos (5,4% vs. 6,0%), neutropenia febril (3,7% vs. 3,8%), disminución del recuento de glóbulos blancos (3,2% vs. 3,4%), neutropenia (1,8% vs. 2,2%) y mialgia (1,2% vs. 0,6%) en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y el brazo de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente.

Los TEAE que dieron lugar a la interrupción permanente del fármaco del estudio se informaron más en el grupo de darolutamida que en el grupo de placebo (13,5% vs. 10,6%, respectivamente), mientras que los TEAE que dieron lugar a la interrupción permanente de docetaxel ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo que el brazo de darolutamida (10,3% vs. 8,0%, respectivamente). Los TEAE más frecuentes que llevaron a suspender el tratamiento ( $\geq 5$  pacientes) fueron: aumento de AST (0,9% vs. 0,3%), aumento de ALT (0,8% vs. 0,2%) y dolor óseo (0,3% vs. 1,4%). Los TEAE más frecuentes que llevaron a la suspensión permanente de docetaxel fueron: disminución del recuento de neutrófilos (0,8% vs. 0,5%), neutropenia febril (0,5% vs. 0,8%), neutropenia (0,5% vs. 0,5%) y disminución del recuento de glóbulos blancos (0,2% vs. 0,9%).

Los TEAE, TEAE graves y TEAE de grado 4-5 que dieron lugar a la modificación de la dosis de docetaxel y la suspensión permanente aumentó con la edad y los pacientes asiáticos tuvieron una mayor tasa de TEAE graves y TEAE de grado 4 en comparación con los pacientes de otras regiones geográficas.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad tras la comercialización de darolutamida (entre julio de 2019 y julio de 2021).

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Hubo una apertura temprana del ciego por el investigador en 89 pacientes en total, 26 en el grupo de darolutamida y 63 en el grupo de placebo, lo que podría conllevar un riesgo de sesgos, principalmente para las variables de tiempo hasta la progresión del dolor y tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad. Hubo 18 pacientes (2,8%) en el brazo de darolutamida y 43 (6,6%) en el brazo de placebo que recibieron al menos un tratamiento antineoplásico sistémico posterior tras la apertura prematura del ciego.

Aunque el criterio de valoración principal es el de mayor relevancia clínica (supervivencia global), no se incluyó la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) como criterio de valoración secundario, que evidenciaría un retraso en la progresión de la enfermedad.

Por otra parte, los pacientes se estratificaron por tipo de metástasis (M1a, M1b, M1c), no se estratificó por el volumen de la enfermedad según los criterios Chaarted; los pacientes se incluyeron en el estudio independientemente del volumen tumoral. La inclusión de este factor (volumen de la enfermedad) como criterio de estratificación en el estudio ARASENS, habría permitido mostrar la magnitud del efecto en esta población.

Veintitrés pacientes (10 [1,5%] en el brazo de darolutamida y 13 [2,0%] en el brazo de placebo) no recibieron docetaxel, al considerar que los pacientes después de la aleatorización no cumplían criterios para ello, aunque no se consideró que influyera en los resultados.

Hubo varios cambios en los análisis planificados, incluida la eliminación del segundo análisis intermedio. Con respecto a las desviaciones del protocolo, la frecuencia de desviaciones importantes del protocolo fue similar entre los brazos de tratamiento (73,3% y 73,9% en el brazo de darolutamida y placebo, respectivamente). En la revisión de las causas de las desviaciones del procedimiento y del tratamiento no se observaron diferencias importantes entre los brazos de tratamiento.

Existe incertidumbre en los resultados de la variable secundaria CVRS debido al alto riesgo de sesgo en la medición del resultado y las pérdidas durante el seguimiento. Por otra parte, el cuestionario NCCN-FACT FPSI-17 no se administra de forma rutinaria en la práctica clínica, aunque da información de los síntomas comunes (p. ej., dolor, dificultad para orinar) y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento (p. ej., fatiga, aumento de peso).

Se desconoce el peso de las censuras, que fueron muy elevadas en la variable principal y secundaria. No hay información de las censuras en cada corte temporal, aunque sí del total al final, al igual que con los eventos. A fecha de corte, en la variable principal hubo 422 censuras (64,8%) en el brazo de darolutamida y 350 (53,5%) en el brazo de placebo. Para la variable CVRS hubo 429 (65,9%) censuras en el brazo de darolutamida y 406 (62,1%) en el brazo de placebo. Por otra parte, tampoco se da información de si las censuras están o no relacionadas con el tratamiento.

En cuanto al comparador del estudio ARASENS (placebo en combinación con docetaxel más TPA), era el tratamiento recomendado por las guías cuando se inició el estudio, si bien, limita los resultados a una población de pacientes con CPHSm candidatos a recibir docetaxel. Por otro lado, la ausencia de comparación con otras opciones (docetaxel+abiraterona-prednisona; apalutamida o enzalutamida) es una limitación a la hora de valorar opciones en la práctica clínica. Se desconoce la eficacia comparada de darolutamida+docetaxel y TPA frente a otros inhibidores del receptor androgénico y TPA, si bien, el beneficio de la combinación de darolutamida con docetaxel y TPA se considera clínicamente relevante al prolongar la SG y retrasar el tiempo a CPRC, la progresión del dolor y tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos.

En relación a la sucesión de tratamientos en los distintos escenarios de cáncer de próstata, la elección del tratamiento en cáncer hormonosensible afecta a posteriores tratamientos tras la recaída. Así pues, si se recibe darolutamida en el contexto metastásico hormonosensible, no se podría recibir posteriormente otro nuevo inhibidor de andrógeno.

Se notificaron más casos de hemorragia cerebral e intracraneal en el brazo de darolutamida en comparación con el brazo de placebo, y aunque fueron pocos, no se pudo descartar una relación con el tratamiento del estudio, por lo que se hará un seguimiento estrecho de las mismas. Con respecto al riesgo de carcinogenicidad, tampoco se pudo descartar una asociación causal, siendo un riesgo potencial que será objeto de actividades de farmacovigilancia adicionales.

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (37) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que darolutamida en combinación con docetaxel y TPA es un tratamiento no curativo para CPHSm. De acuerdo con este sistema de clasificación, la magnitud de beneficio clínico de la combinación, puesta de manifiesto en el estudio ARASENS (34) utilizando el formulario 2a (para tratamientos no curativos con objetivo principal SG y rama de tratamiento estándar superior a 12 meses) obtiene una puntuación de "4" (38) en una escala de 1 a 5 (donde 4 y 5 representan un beneficio clínico relevante o sustancial). Hay que tener en cuenta que esta valoración de beneficio clínico se hace frente a docetaxel+TPA. La combinación darolutamida, docetaxel y TPA no se ha comparado con otras combinaciones con TPA, como abiraterona (en alto riesgo), abiraterona+docetaxel (en alto volumen, no autorizada en ficha técnica), enzalutamida o apalutamida. La relevancia de su beneficio clínico frente a estas opciones presenta incertidumbre.

## Discusión

La combinación de la TPA con otros agentes (docetaxel, abiraterona, abiraterona+docetaxel, enzalutamida, apalutamida, y darolutamida+docetaxel) a la fase de hormono sensibilidad aporta un incremento de la supervivencia en CPHSm (14,15,25), si bien, depende del contexto (de nuevo diagnóstico, recurrente, de alto o bajo riesgo, de alto o bajo volumen). Las comparaciones directas disponibles entre las diferentes opciones terapéuticas no permiten un claro posicionamiento.

La combinación de TPA, docetaxel y un antiandrógeno se ha evaluado en ensayos de fase III [PEACE-1 (41), ENZAMET (30,42) y ARASENS (34)] con diseños diferentes y resultados variables. La heterogeneidad de los pacientes con CPHSm,

con la presencia de grupos de peor pronóstico y la ausencia de factores predictores conduce al diseño de nuevas estrategias para mejorar los resultados del tratamiento (43).

La combinación de darolutamida con 6 ciclos de docetaxel y TPA ha sido autorizada en pacientes con CPHSm independientemente del volumen o riesgo de la enfermedad (33), en base a los resultados del ensayo ARASENS, que ha mostrado respecto a docetaxel en combinación con TPA mejorar la SG (variable principal), retrasar la aparición de CPRC, prolongar el tiempo hasta el primer EES y el tiempo hasta la terapia antineoplásica sistémica posterior. El objetivo principal del ensayo, la SG, es la variable de máxima relevancia clínica, también los criterios de valoración secundarios de eficacia del estudio se pueden considerar adecuados de forma complementaria, y se podría haber incluido la SLPr como variable co-primaria o como variable secundaria, que podría haber dado información sobre el efecto de la darolutamida en el retraso de la progresión radiológica de la enfermedad.

Los criterios de selección de los pacientes teniendo en cuenta la indicación autorizada se consideran adecuados, así como los criterios de estratificación (extensión de la enfermedad y valor basal de la fosfatasa alcalina), si bien se podían haber incluido otros criterios como el volumen y riesgo de la enfermedad y situación (de novo vs. recurrente). La dosis de darolutamida (600 mg dos veces al día) en combinación con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> durante 6 ciclos) se basó en estudios farmacocinéticos y de dosis-respuesta previos. En general, las características demográficas y de referencia de los pacientes y de la enfermedad estaban equilibradas entre los 2 brazos de tratamiento. El 86,1% de los pacientes presentaban CPHSm de novo y aunque los pacientes se incluyeron en el estudio independientemente del volumen de la enfermedad, la mayoría tenía enfermedad de alto volumen (77%). Los pacientes que habían recibido radioterapia previa en el contexto de enfermedad oligometastásica fueron excluidos del estudio, si bien, se permitió la radioterapia paliativa o la intervención quirúrgica según fuera necesario durante el tratamiento. No hubo pacientes con metástasis cerebrales, por lo que se desconoce el beneficio en estos pacientes. El 18,6% y el 22% de los pacientes en el grupo de darolutamida y placebo, respectivamente, recibieron prednisolona, y el 23,2% vs. 18,5% prednisona, respectivamente, el 7,5% recibió metilprednisolona y el 80% dexametasona (28).

El comparador del estudio ARASENS (docetaxel en combinación con TPA) era el tratamiento recomendado por las guías cuando se inició el estudio, tras conocerse los resultados de los estudios CHARTED y STAMPEDE (brazo C) que proporcionaron evidencia de un aumento en mediana de supervivencia con la combinación de 6 ciclos de quimioterapia con docetaxel y TPA en pacientes con CPHSm en comparación con el tratamiento con TPA solo (23). La combinación darolutamida+docetaxel+TPA frente a placebo+docetaxel+TPA cumplió el criterio principal de eficacia (SG) en el estudio ARASENS, con una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la SG a favor del grupo que recibió darolutamida en el análisis final, con 553 eventos de SG (35,2% vs. 46,5%, respectivamente), tras una mediana de duración del seguimiento de 43,7 vs. 42,4 meses, respectivamente y mediana de SG no alcanzada (por el número de censuras) en el brazo de darolutamida + docetaxel y TPA y de 48,9 meses en el brazo de placebo + docetaxel y TPA, con HR 0,675; IC 95%: 0,568-0,801; p<0,0001 unilateral) (28,34). La mediana de SG en el brazo de docetaxel + TPA fue inferior a la informada en los estudios STAMPEDE (brazo C) con un 56% de alto volumen y CHARTED, con un 66% de alto volumen (62 meses y 57,6 meses, respectivamente) en pacientes con CP metastásico (22,24).

Todos los criterios de valoración secundarios de eficacia del estudio ARASENS mostraron resultados estadísticamente significativos a favor del brazo de darolutamida + docetaxel + TPA, excepto el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad según el cuestionario NCCN-FACT-FPSI-17, sin diferencias estadísticamente significativas (28). El tiempo hasta la resistencia a la castración se consideró el criterio de valoración secundario más relevante y se definió como el tiempo hasta la progresión del PSA (es decir, un aumento de  $\geq 25\%$  y un aumento absoluto de  $\geq 2$  ng/ml desde el punto más bajo) con la testosterona sérica en un nivel de castración  $< 0,50$  ng/ml, o el tiempo hasta la progresión radiológica por lesiones de tejidos blandos/visceralas o por lesiones óseas, lo que ocurriera primero. El CPRC se documentó en el 34,6% de los pacientes del grupo de darolutamida + docetaxel + TPA y en el 59,8% del grupo de placebo + docetaxel + TPA. De los pacientes que progresaron a CPRC, el primer evento de

progresión observado fue la progresión del PSA (53,8% vs. 73,9% en el grupo de darolutamida y placebo, respectivamente), sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a la progresión radiológica por lesiones óseas o viscerales entre los brazos de tratamiento. La mediana del tiempo hasta el CPRC no se alcanzó en el brazo de darolutamida+docetaxel y TPA (por el número de censuras) y fue de 19,1 meses en el grupo de placebo+docetaxel y TPA (HR 0,36; IC 95%: 0,30-0,42;  $p < 0,0001$  a favor de la darolutamida). Dado que la testosterona en niveles de castración era una condición necesaria para un evento de progresión de PSA, los pacientes que no tenían un nivel de castración de testosterona no se evaluaron para la progresión bioquímica del PSA, pero sí para la progresión radiológica.

En el estudio ARASENS se notificó el inicio de una nueva terapia antineoplásica sistémica en el 33,6% vs. 60,4% de los pacientes del brazo experimental y control, respectivamente, la mediana de tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica sistémica subsiguiente no se alcanzó en el brazo experimental y fue de 25,3 meses en el brazo control (HR 0,39; IC 95%: 0,33-0,46;  $p < 0,0001$ ), con el 33,6% vs. 60,4% de eventos respectivamente. El uso de terapias posteriores tiene un impacto en la supervivencia del paciente, pero se desconoce la magnitud del mismo. También se observó un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta la progresión del dolor a favor del brazo experimental, con un 34,1% de eventos en el brazo de darolutamida y un 37,9% en el brazo de placebo, la mediana del tiempo hasta la progresión del dolor no se alcanzó en el brazo de darolutamida+docetaxel y TPA y fue de 27,5 meses en el brazo de placebo+docetaxel y TPA (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,95,  $p = 0,0058$ ), si bien, aproximadamente el 71,5% de los pacientes del estudio tomaban analgésicos de forma concomitante. Se informaron eventos esqueléticos sintomáticos (EES) en el 14,6% y 16,5% de los pacientes del grupo de darolutamida + docetaxel + TPA y en el de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente (mediana no alcanzada en ninguno de los grupos de tratamiento, HR 0,71; IC 95%: 0,54-0,94;  $p=0,0081$ ). La mediana de supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES, resultado secundario) fue de 51,2 meses en el brazo de darolutamida+docetaxel y TPA y de 39,7 meses en el brazo de placebo+docetaxel y TPA (HR 0,61; IC 95%: 0,52-0,72;  $p < 0,0001$ ) (28). Se observó un empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad en el 53,9% de los pacientes del grupo de darolutamida+docetaxel y TPA y en el 47,1% de los pacientes del grupo de placebo+docetaxel y TPA, sin diferencias estadísticamente significativas (mediana de tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad de 19,3 meses vs. 19,4 meses, en el brazo experimental y control, respectivamente, HR 1,043; IC 95%: 0,89-1,22;  $p=0,7073$ ). El 14,1% de los pacientes del brazo de darolutamida y el 17,9% del brazo de placebo habían iniciado tratamiento con opioides para el dolor oncológico durante  $\geq 7$  días consecutivos. El tiempo hasta el primer uso de opioides durante  $\geq 7$  días consecutivos mostró una ventaja a favor del brazo de darolutamida + docetaxel + TPA, con una HR de 0,69 (IC 95%: 0,523; 0,906;  $p=0,0037$ ).

El análisis del tiempo hasta progresión del PSA fue una variable exploratoria en el estudio ARASENS y la diferencia entre los brazos de tratamiento no se ajustó por multiplicidad. La mediana de tiempo hasta la progresión del PSA no se alcanzó en el brazo de darolutamida+docetaxel y TPA y fue de 22,4 meses en el brazo de placebo+docetaxel y TPA (HR 0,26; IC 95%: 0,21-0,31;  $p < 0,0001$ ) (28). Los resultados exploratorios del estudio ARASENS indicaron que la CVRS se mantuvo durante el tratamiento en ambos brazos de tratamiento. Aunque se observaron cambios en los valores medios desde el inicio para las puntuaciones de intensidad e interferencia del dolor en ambos brazos de tratamiento, no hubo diferencias clínicamente significativas. Los principales criterios de valoración secundarios que reflejan indirectamente la calidad de vida de los pacientes son el tiempo hasta la progresión del dolor; la SL-EES, el tiempo hasta el primer EES, el tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica sistémica subsiguiente, el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad y el tiempo hasta el inicio del uso de opioides. El tiempo hasta los primeros EES y el tiempo hasta el inicio del uso de opioides se consideraron clínicamente relevantes en este contexto. La puntuación total media y las puntuaciones de las subescalas del cuestionario NCCN-FACT FCSI-17 fueron similares entre los brazos de tratamiento al inicio del estudio y se mantuvieron estables en la mayoría de los puntos temporales de evaluación hasta cerca del final del tratamiento, cuando las puntuaciones tendieron a deteriorarse en ambos brazos.

En relación al análisis de subgrupos para la SG en el ensayo ARASENS, fueron favorables al grupo de darolutamida. Los resultados de CVRS, PSA y análisis de subgrupos no se ajustaron por multiplicidad y se consideraron exploratorios.

Se realizó un análisis de subgrupos post hoc del estudio ARASENS por volumen de enfermedad o riesgo, aunque no se incluyó el volumen de la enfermedad como criterio de estratificación (35). La enfermedad de alto volumen se definió utilizando los criterios CHAARTED (metástasis viscerales y/o al menos cuatro metástasis óseas con al menos una más allá de la columna vertebral o la pelvis). La enfermedad de alto riesgo se definió utilizando los criterios LATITUDE, debiendo presentar al menos 2 de los 3 factores de riesgo siguientes: Gleason  $\geq 8$ ; presencia de 3 o más lesiones óseas y presencia de metástasis viscerales medibles excluyendo nódulos linfáticos. De 1305 pacientes, 1005 (77%) tenían enfermedad de alto volumen, 300 (23%) enfermedad de bajo volumen, 912 (70%) enfermedad de alto riesgo y 393 (30%) enfermedad de bajo riesgo. Más del 80% de los pacientes en el subgrupo de alto volumen y más del 90% en el subgrupo de alto riesgo tenían enfermedad metastásica de novo, otra característica de mal pronóstico (35). En el análisis de subgrupos no preespecificado, y por tanto post hoc, los pacientes con CPHSm de alto volumen y de alto riesgo/bajo riesgo, la combinación de darolutamida con docetaxel y TPA aumentó la SG respecto al grupo de placebo en consonancia con la población general. Para aquellos pacientes con enfermedad de alto volumen, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de darolutamida+docetaxel y TPA y fue de 42,4 meses en el brazo de placebo+docetaxel y TPA (HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,82). Para los pacientes con enfermedad de bajo volumen, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos de tratamiento (HR 0,68; IC 95%: 0,41-1,13). En los pacientes con enfermedad de alto riesgo la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de darolutamida y fue de 43,2 meses con placebo (HR 0,71; IC 95%: 0,58-0,86) y en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos (HR 0,62; IC 95%: 0,42-0,90). La duración del tratamiento en los pacientes que recibieron darolutamida fue mayor que la de los pacientes que recibieron placebo en los subgrupos de alto volumen (32,9 vs. 15,3 meses) y de bajo volumen (43,6 vs. 26,5 meses). Se observaron resultados similares en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto y bajo riesgo (darolutamida vs. placebo, 33,1 vs. 15,2 meses; 43,3 vs. 22,5 meses). Considerando que todos los pacientes independientemente del grupo adscrito presentan beneficio significativo, no es posible seleccionar pacientes candidatos al tratamiento con darolutamida, docetaxel y TPA a partir de estos datos (43).

En lo que respecta al perfil de seguridad de darolutamida en combinación con docetaxel y TPA en CPHSm, los datos del ensayo pivotal fueron consistentes con los ya conocidos con darolutamida, docetaxel y TPA, sin notificarse nuevas reacciones adversas, confirmándose algunos de los EA notificados previamente como el aumento de ALT, hipertensión y ginecomastia. El perfil de seguridad de la combinación estuvo marcado por los TEAE, si bien, se considera un tratamiento manejable y bien tolerado, sin diferencias importantes respecto al grupo de control. Se comunicaron TEAE en el 99,5% vs. 98,9% en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente, TEAE de grado  $\geq 3$  en el 70,2% vs. 67,5% y TEAE graves en el 44,8% vs. 42,3%, y los TEAE de grado 5 se notificaron en el 4,1% vs. 4,0%, respectivamente. La neutropenia febril fue el TEAE grave más frecuente (6,1% vs. 6,0% en el brazo de darolutamida y placebo, respectivamente) y la disminución del recuento de neutrófilos fue el único TEAE grave que ocurrió en  $\geq 1\%$  de los pacientes (2,8% vs. 1,5%). La mayoría de los TEAE ocurrieron en los primeros 6 meses de tratamiento. En el ensayo ARASENS la adición de darolutamida no se tradujo en un menor número de ciclos de docetaxel, el 87,6% de los pacientes en el brazo de darolutamida recibieron 6 ciclos de docetaxel y el 85,5% en el brazo de placebo (28). La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por TEAE en el ensayo ARASENS fue del 13,5% en el brazo de darolutamida y del 10,6% en el brazo de placebo. Las interrupciones temporales fueron más altas en el brazo de darolutamida (22,9% vs. 15,7%), principalmente debido a TEAE de grado 3 (28).

Los TEAE más frecuentes en el estudio pivotal fueron la alopecia, anemia, disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia, diarrea, estreñimiento, náuseas, neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica, mialgia, disgeusia, astenia y disnea y los TEAE de especial interés fueron la erupción cutánea, diabetes, hipertensión, fracturas óseas, caídas, trastornos mentales, trastornos mamarios/ginecomastia, hemorragia cerebral e intracraneal, neoplasias malignas primarias, nuevas fracturas patológicas sintomáticas y compresión de la médula espinal. Se han notificado casos de hepatotoxicidad inducida por fármacos en todos los estudios con darolutamida, se consideró asociación causal para la darolutamida y la lesión hepática en 5 casos y los 5 fueron casos graves: 2 casos en el ensayo ARASENS (Estudio 17777),

2 casos en el ensayo ARAMIS (Estudio 17712) y un caso que cumplió con la Ley de Hy procedía del estudio ODENZA. La ficha técnica (33) se ha actualizado para reflejar los casos de elevaciones de transaminasas hepáticas que sugieren hepatotoxicidad inducida por fármacos y se ha añadido una advertencia para reflejar que en caso de elevaciones de las transaminasas hepáticas que sugieran una lesión hepática inducida por fármacos relacionada con darolutamida, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente. Por el momento no se ha establecido que darolutamida pueda causar hemorragia cerebral e intracraneal, si bien, se llevará a cabo un seguimiento estrecho en el periodo postcomercialización. También se debe prestar especial atención a las muertes relacionadas con trastornos cardíacos y vasculares, en el estudio ARESENS hubo 7 muertes en el grupo de darolutamida por trastornos cardíacos y vasculares y 2 muertes adicionales causadas por ictus hemorrágico y hemorragia subaracnoidea, mientras que solo se informaron 3 muertes relacionadas con trastornos cardíacos y vasculares en el brazo de placebo y una muerte adicional por accidente cerebrovascular, aunque ninguna de las muertes del grupo de darolutamida se consideró relacionada con el tratamiento. Se informaron más EAG y muertes por neoplasias malignas secundarias en el brazo de darolutamida que en el brazo de placebo. Aunque la diferencia entre brazos observada en el estudio es pequeña, se ha asociado un riesgo de carcinogenicidad con otros medicamentos de la misma clase farmacológica, y los estudios no clínicos realizados con darolutamida no pudieron descartar este riesgo de carcinogenicidad. Por lo tanto, en base a la evidencia disponible hasta el momento, no se puede excluir la relación causal con darolutamida, se considera riesgo potencial importante, que justifica un seguimiento adicional. No se han identificado nuevos problemas de seguridad en el periodo postcomercialización.

Para el tratamiento del CPHSm en primera línea el estándar actual es la combinación de terapia de privación androgénica (TPA) con docetaxel o un agente hormonal, abiraterona (en combinación con prednisona en pacientes de nuevo diagnóstico de alto riesgo), enzalutamida o apalutamida.

La combinación de enzalutamida más TPA para el tratamiento del CPHSm en comparación con TPA sola ha mostrado un beneficio en SLPr, variable primaria del estudio ARCHES, fase III aleatorizado doble ciego (mediana de SLPr no alcanzada en ninguno de los brazos, HR 0,39; IC 95%: 0,30-0,50;  $p < 0,0001$ ) (27,40,44). Las variables secundarias como tiempo hasta la progresión de PSA y tiempo hasta el inicio de la nueva terapia antineoplásica también mostraron una mejora estadísticamente significativa en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo (44). Sin embargo, el tiempo hasta el deterioro de los síntomas urinarios y hasta el deterioro de la calidad de vida no se observaron diferencias en relación con el tratamiento exclusivo con TPA. Otra variable secundaria principal de eficacia evaluada en el estudio fue la SG. En el análisis final pre-especificado de la SG, realizado cuando se observaron 356 muertes, la mediana de tiempo de la SG no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos de tratamiento (HR = 0,66, (IC 95%: 0,53; 0,81),  $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo de seguimiento estimada para todos los pacientes fue de 44,6 meses (44).

En el estudio ENZAMET, un estudio de fase III multicéntrico, abierto, aleatorizado en 1.125 pacientes con CPHSm, mostró que la adición de enzalutamida a la supresión de testosterona vs. un agente antiandrógeno no esteroideo convencional mejoraba de forma estadísticamente significativa la SG (HR, 0,67; IC 95%, 0,52; 0,86;  $p = 0,002$ ) (42). Los factores de estratificación incluyeron volumen de la enfermedad (alto vs. bajo) y por la administración o no de docetaxel a criterio del investigador. En el estudio un 45% de los pacientes recibieron docetaxel concomitante. El perfil de seguridad de enzalutamida en combinación con la TPA en pacientes con CPHSm, es el conocido para este tratamiento en otras indicaciones (sofocos, astenia/fatiga, hipertensión, fracturas y caídas), que no parecen comprometer el uso de este fármaco. Los EA notificados con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) en el grupo de enzalutamida fueron sofocos (27,1% vs. 22,3% en el brazo de placebo) y fatiga (19,6% vs. 15,3%, respectivamente). Aunque no es un acontecimiento adverso muy frecuente y no se ha establecido de forma definitiva la relación directa, si cabe destacar que a los pacientes del grupo de enzalutamida, se les asocia mayor tasa de convulsiones (45).

En el estudio TITAN (19, 39) (estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo (1:1), doble ciego que incluyó a 1052 pacientes con enfermedad metastásica, con al menos una lesión ósea, con o sin afectación visceral o ganglionar, y hormonosenesibles) los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con: docetaxel (máximo 6 ciclos, sin haber evidenciado progresión durante el tratamiento o previamente a la aleatorización) y comenzado hasta en los 6 meses previos una TPA, hormonoterapia (máximo 6 meses para el tratamiento de CPHSm o 3 años para el tratamiento de cáncer de próstata localizado), radioterapia o cirugía (completada 1 año antes de la aleatorización) y se incluyeron pacientes con enfermedad de alto y bajo volumen. En este estudio el 100% de los pacientes presentaban metástasis óseas como criterio de inclusión. En pacientes con CPHSm, apalutamida en combinación con la TPA frente a la TPA sola obtuvo un beneficio estadísticamente significativo en SLPr (variable co-primaria). Con una mediana de seguimiento de 22,7 meses, no se logró la mediana de SLPr en el grupo de apalutamida, mientras que en el grupo placebo fue de 22,1 meses (HR 0,48; IC 95%: 0,39-0,60;  $p < 0,001$ ). En el análisis intermedio, no se había alcanzado la mediana de la SG (variable co-primaria) en ninguno de los brazos de tratamiento. Aunque los datos son inmaduros, se observó un beneficio estadísticamente significativo en SG a favor del brazo apalutamida+TPA respecto al brazo de placebo+TPA (HR 0,67; IC 95%: 0,51-0,89;  $p = 0,0053$ ). Con los resultados de este análisis intermedio el comité independiente de monitorización (IDMC) recomendó abrir el ciego y permitir el cruce de pacientes del grupo placebo+TPA al brazo con apalutamida+TPA. El análisis final de SG mostró una HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,79;  $p < 0,0001$ , favorable al brazo de apalutamida en comparación con el de placebo, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de apalutamida y fue de 52.2 meses en el grupo de placebo. La HR final fue similar a la obtenida en el análisis primario de TITAN, a pesar de la tasa de cruce de casi el 40% del grupo de placebo a apalutamida. Después de completar el crossover preespecificado, el beneficio de SG mejoró, con una HR 0,52; IC 95%: 0,2-0,64;  $p < 0,0001$ . El análisis de SG fue consistente independientemente del volumen de la enfermedad. En general, los resultados del estudio TITAN muestran un retraso clínicamente significativo de la progresión de la enfermedad que parece traducirse en un aumento de la SG, tanto en pacientes con enfermedad de bajo y alto volumen como en pacientes con CPHSm de alto y bajo riesgo.

Los resultados de seguridad en el estudio TITAN están en general en línea con el perfil de seguridad conocido de apalutamida. Los TEAEs más frecuentes informados en este estudio ( $\geq 15\%$  en ambos brazos) fueron erupción cutánea, fatiga, dolor de espalda, hipertensión, artralgia, sofocos y aumento de peso, que fueron mayoritariamente de grado 1 ó 2, en  $\leq 1,5\%$  de los pacientes llevaron a suspender el tratamiento y en  $\leq 1,1\%$  fueron considerados TEAE graves. Se generaron nuevas alertas de seguridad de cardiopatía isquémica, espasmos musculares, diarrea, disgeusia y dermatitis. La incidencia y gravedad de los EA fueron similares en los 2 brazos. Hubo mayor proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento con apalutamida y TPA que con TPA sola (8,5% vs. 5,3%, respectivamente). Se deben monitorizar de forma exhaustiva los eventos de arritmias, insuficiencia cardíaca, muertes por eventos cardíacos, segundas neoplasias, déficit cognitivo, trastornos cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos, hiperhidrosis, piel seca, alopecia, sinusitis, epistaxis e hipercalemia (46).

Con abiraterona hay 2 estudios fase III que analizan su eficacia, en combinación con la TPA, para el tratamiento del CPHSm de reciente diagnóstico y alto riesgo (LATITUDE y STAMPEDE-G).

Los estudios STAMPEDE (brazo G) y LATITUDE de fase III (24,25) mostraron que la adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la TPA fue efectiva para prolongar la SG y la SLPr frente a la monoterapia con TPA en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo. Tanto el estudio clínico STAMPEDE como el estudio LATITUDE evaluaron abiraterona en combinación con la TPA como tratamiento de primera línea, en comparación con la hormonoterapia en monoterapia. El estudio LATITUDE sólo incluyó a pacientes metastásicos, mientras que el estudio STAMPEDE reclutó a pacientes metastásicos y con CPHS localizado de alto riesgo (N+) o de alto riesgo localmente avanzado. El objetivo primario de ambos estudios clínicos era evaluar el beneficio en la SG en pacientes que recibían abiraterona + TPA, en comparación con los que recibían sólo TPA. En cuanto a las demás variables de interés, en el estudio LATITUDE se evaluaba la SLPr, mientras que en el estudio STAMPEDE se evaluaba la supervivencia libre de fallo (SLF) en el tratamiento.

El estudio LATITUDE (25) (fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo) incluyó a pacientes de alto riesgo con CPHSm de reciente diagnóstico (en los últimos 3 meses) y mostró que agregar abiraterona con prednisona a la TPA mejoraba la SLPr y la SG respecto a la TPA sola. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de abiraterona+TPA y fue de 34,7 meses en el grupo placebo+TPA (HR 0,62; IC95%: 0,51-0,76;  $p < 0,001$ ). La tasa de SG a los 3 años fue de 66% en el grupo de abiraterona + TPA, en comparación con el 49% en el grupo placebo (HR 0,62; IC 95%: 0,51-0,76;  $p < 0,001$ ). Después de una mediana de seguimiento de más de dos años en el análisis intermedio planificado, el comité independiente de monitorización recomendó desenmascarar el estudio y el cruce de los pacientes del grupo placebo en el grupo abiraterona + TPA. En el momento del análisis intermedio, la mediana de SLPr fue de 33,0 meses en el grupo abiraterona y de 14,8 meses en el grupo placebo (HR 0,47; IC 95%: 0,39-0,55;  $p < 0,001$ ). A los 24 meses la tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 61,1% en el grupo experimental, frente al 34,7% en el grupo placebo, y a los 36 meses fue del 47,1%, frente al 20,9%, respectivamente. En cuanto a las variables secundarias del estudio LATITUDE, tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo para el siguiente tratamiento para el cáncer de próstata, tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y tiempo hasta la progresión del PSA, se obtuvieron mejores resultados en el grupo de abiraterona ( $p < 0,001$  para todas las comparaciones), así como para la variable tiempo hasta la aparición de eventos relacionados con el esqueleto ( $p = 0,009$ ). El perfil de seguridad de abiraterona en el estudio LATITUDE fue el esperado y consistente con lo ya conocido (hipertensión arterial, retención de líquidos, hipopotasemia, edema periférico, cansancio, arritmias cardíacas y daño hepático con elevación de enzimas hepáticas), con tasas de hipertensión grado 3 e hipopotasemias más elevadas en el grupo de abiraterona (26).

El estudio STAMPEDE (24,47) (estudio multirrama, multiestadio) pretendía probar si añadir tratamientos adicionales a la TPA mejoraba la SG en primera línea de CP. De aquellos con enfermedad metastásica, un 93,9% fueron de nuevo diagnóstico y un 6,1% habían recibido tratamiento previo (prostatectomía o radioterapia). La SG fue la variable principal del estudio. En total 1.917 pacientes con CPHS (52% metastásico) fueron aleatorizados para recibir abiraterona y TPA (brazo G) o TPA solo hasta la progresión (26). La SG a 3 años fue superior para el tratamiento abiraterona y TPA con un 83% de pacientes vivos vs. un 75% para la rama de TPA solo (HR: 0,63; IC 95%: 0,52-0,76;  $p < 0,001$ ). La SLF, el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes aspectos: fallo bioquímico (definido como un aumento en el PSA del 50% por encima del nadir dentro de las 24 semanas y por encima de 4 ng/ml, y confirmado por nueva prueba o tratamiento); la progresión local, en ganglios linfáticos o en metástasis a distancia; evento relacionado con el esqueleto; o muerte por CP, también aumentó significativamente en el brazo abiraterona y TPA, aunque es una variable combinada de difícil interpretación.

La única evaluación disponible de la combinación de abiraterona + TPA, en comparación con combinación docetaxel + TPA, es la del estudio STAMPEDE. Se trata de un estudio, al que se han ido añadiendo grupos de tratamiento al protocolo a lo largo del tiempo, sin especificar previamente una comparación entre docetaxel y abiraterona. El grupo de abiraterona se añadió posteriormente. En un análisis post hoc de docetaxel vs. abiraterona, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la SG (HR 1,16; IC 95%: 0,82-1,65), pero en SLP se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de abiraterona (HR 0,65; IC 95%: 0,48-0,88) (48). Hay que tener en cuenta que, a diferencia de la indicación aprobada de abiraterona, el estudio STAMPEDE no incluyó selectivamente a pacientes de alto riesgo.

Un metanálisis que incluyó 5 estudios, con un total de 6.067 pacientes con CP de alto riesgo o metastásico sin hormonoterapia previa, de los que 1.181 (19,5%) recibieron docetaxel + TPA, 1.557 (25,7%) recibieron abiraterona + TPA y 3.329 (54,9%) recibieron sólo TPA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre docetaxel y abiraterona (HR 0,84; IC 95%: 0,67-1,06) (49). En otro metanálisis que compara los estudios STAMPEDE y LATITUDE, se observó una mejora absoluta en la SG a los 3 años del 14% con abiraterona + TPA, en comparación con el 8% con docetaxel + TPA; los resultados en los ensayos fueron consistentes, y no hubo evidencia de heterogeneidad estadística (50). Para la SLP, definida de forma diferente en cada uno de los dos estudios, se obtuvo una mejora absoluta a los 3 años del 28% a favor de abiraterona + TPA sin evidencia de heterogeneidad estadística. En cualquier caso, los diseños

de los estudios y las características de los pacientes no permiten sacar conclusiones sólidas sobre la eficacia comparada de docetaxel y abiraterona, en combinación con la TPA. Con los datos disponibles actualmente, no se pueden establecer diferencias relevantes en términos de eficacia entre las dos opciones terapéuticas.

En el ensayo STAMPEDE, el efecto de supervivencia de docetaxel fue consistente para los pacientes con enfermedad de bajo volumen (HR 0,76; IC 95%: 0,54-1,07) y alto volumen (HR 0,81; IC 95%: 0,64-1,02) (51). Los resultados del estudio CHAARTED en pacientes con alta carga tumoral (n = 513) mostraron una mediana de SG de 34,4 meses para TPA vs. 51,2 meses para docetaxel+TPA (HR 0,63; IC 95%: 0,50-0,79; p < 0,0001), sin embargo, no mostró beneficio en la SG en pacientes con bajo volumen tumoral (n = 277) (mediana de 64 meses vs. no alcanzada, con docetaxel+TPA vs. TPA, respectivamente, HR 1,04; IC 95%: 0,70-1,55; p = 0,86) (22). El estudio CHAARTED se diseñó para determinar diferencias asociadas al tratamiento en función del volumen de la enfermedad, los pacientes fueron estratificados en función al volumen de la enfermedad (alto volumen vs. bajo volumen).

En el estudio PEACE-1, ensayo fase III multirama, randomizado 1:1:1, abierto, en pacientes con CPHSm de novo, con una o más metástasis, ECOG 0-2, TPA continua durante el estudio, TPA < 3 meses previos, se evaluó la combinación de TPA + abiraterona + radioterapia (RDT) frente a TPA+abiraterona frente a TPA + RDT frente a TPA, y se estratificó en función del ECOG (0 vs. 1-2), lugar de metástasis (N+ vs. hueso vs visceral), tipo de castración (quirúrgica vs. agonista LHRH vs. antagonista LHRH), y uso de docetaxel sí/no (concomitante) (41,52), la combinación de abiraterona y prednisona con docetaxel y TPA en pacientes con CPHSm de novo de alto volumen (no autorizada en Unión Europea) mostró una mejora estadísticamente significativa de la SG (HR 0,75; IC 95,1%: 0,59- 0,95, p = 0,017) y la SLP (HR 0,50, IC 99,9%: 0,34-0,71, p < 0,0001), frente a TPA+ docetaxel (+/- RDT). El 57% de los pacientes presentaba una elevada carga metastásica, alrededor del 35% tenía enfermedad de bajo volumen y el 60% de los pacientes recibió docetaxel. En la población con enfermedad de alto volumen, se alcanzaron medianas de supervivencia de 5,14 años con abiraterona+docetaxel y TPA vs. 3,47 años con docetaxel+TPA (HR 0,72; IC 95,1%: 0,55-0,95, p = 0,019) (41), mientras que en la población de bajo volumen, el beneficio observado no fue estadísticamente significativo, si bien los datos eran aún inmaduros (HR 0,83; IC 95,1%: 0,50-1,39) (41). En relación al perfil de seguridad, se comunicaron acontecimientos adversos de grado  $\geq 3$  en el 63% de los pacientes del brazo de abiraterona+docetaxel y TPA y en el 52% del brazo de docetaxel y TPA; la hipertensión fue el EA más frecuente (22% y 13%, respectivamente). La adición de abiraterona a la TPA y docetaxel no aumentó las tasas de neutropenia, neutropenia febril, fatiga o neuropatía, en comparación con la TPA y docetaxel, pero sí aumentaron las reacciones adversas de grado 3, con hipertensión y hepatotoxicidad.

En el ensayo ENZAMET (42), en el subgrupo de pacientes con CPHSm con alto volumen de la enfermedad que recibió enzalutamida concurrente con docetaxel y TPA mostró en el análisis exploratorio de SG una HR de 0,97 (IC 95%: 0,64-1,46) y en pacientes con bajo volumen de la enfermedad una HR de 0,65 (IC 95%: 0,25-1,71) (42). Las combinaciones de enzalutamida con docetaxel y TPA y de abiraterona con docetaxel y TPA en CPHSm no están autorizadas en la Unión Europea.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados hasta ahora (53,54,55,56,57), no permiten sacar conclusiones acerca de la mejor opción de tratamiento, los resultados están asociados con incertidumbre por la heterogeneidad entre los estudios, que introduce un grado desconocido de sesgo en los resultados.

No disponemos de comparaciones directas entre los diferentes tratamientos aprobados en este escenario. Un metanálisis en red realizó una búsqueda de las opciones terapéuticas disponibles en el CPHSm, específicamente aquellas donde se han usado combinaciones de antiandrógenos (enzalutamida, abiraterona, darolutamida y apalutamida) con docetaxel y siempre en combinación con TPA, comparados con otras terapias disponibles (55). Se seleccionaron ensayos clínicos que tuviesen como variable principal la SG, la SLP y seguridad incluyendo finalmente un total de 11 ensayos. Se usó un modelo de red de efectos fijos frecuentista. Los resultados de las comparaciones muestran diferencias entre la triple terapia con darolutamida y abiraterona más TPA, con HR 0,74 (IC 95%: 0,55-0,99). El resto de comparaciones, frente TPA o docetaxel+TPA no hacen sino confirmar los resultados de los ensayos. No se compararon



las triples terapias con darolutamida o abiraterona entre sí, ni estas con la doble terapia usando enzalutamida, apalutamida o abiraterona combinadas con TPA. Un segundo metanálisis, que utiliza métodos bayesianos para comparar entre sí las triples terapias, no encuentra diferencias al comparar la de darolutamida con la de abiraterona, ambas con docetaxel y TPA: HR 0,90 (IC95 0,67-1,21) (58). En cualquier caso, hay que tener en cuenta las limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas, a lo que se añaden las diferencias en el diseño de los ensayos incluidos.

Tampoco se puede concluir cual sería la mejor secuencia de tratamiento para los pacientes con CPHSm y, por tanto, se deberán considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad propios de cada opción de tratamiento y los diferentes regímenes posológicos, el impacto en la calidad de vida, así como la secuencia completa de tratamientos previstos para ser utilizados en la situación de CPRC. Dado que, hasta la fecha, no se ha mostrado beneficio clínico sobre la secuenciación de los tratamientos orales, si se decide tratar a un paciente con CPHSm con abiraterona, enzalutamida, apalutamida o darolutamida, en la progresión de la enfermedad, no deben emplearse ninguna de las otras opciones terapéuticas.

El mecanismo de acción de los fármacos, la vía de administración, la duración del tratamiento, el impacto en la calidad de vida y el perfil de toxicidad son factores que se han de considerar para seleccionar una terapia. Los pacientes con recurrencia de enfermedad son los menos representados (salvo en el estudio ENZAMET que incluyó un 42% de pacientes recurrentes) en los estudios analizados y no está definido el mejor tratamiento en este contexto (46). En el estudio ENZAMET, el 45% de los pacientes recibió docetaxel más TPA, con un beneficio significativo en SG del triplete en los pacientes con diagnóstico de novo (HR 0,73; IC 95%: 0,595-0,99) (30,43). En el estudio PEACE-1, donde todos los pacientes incluidos fueron de novo, la comparación del triplete con TPA, docetaxel y abiraterona mostró un beneficio en SG, con una mediana de 5,7 años respecto a 4,7 años en el brazo de TPA más docetaxel (HR 0,82, IC 95% 0,69-0,98) (41).

Las guías de práctica clínica en CP, como las de la Asociación Europea de Urología (EAU) (59), el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (12) o la guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (60) recomiendan docetaxel solo en combinación con TPA más abiraterona o darolutamida en pacientes con enfermedad M1 y que sean aptos para docetaxel y la NCCN propone la combinación de la TPA con docetaxel y abiraterona o darolutamida en pacientes con CPHSm con enfermedad de alto volumen aptos para recibir quimioterapia en base a los resultados de los estudios PEACE-1 (41) y ARASENS (34), respectivamente. Las guías American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomiendan la combinación docetaxel y TPA con abiraterona o docetaxel y TPA con darolutamida sólo en pacientes de nuevo diagnóstico candidatos a recibir docetaxel+TPA y/o aquellos con enfermedad de alto volumen (61).

## Conclusión

El uso de darolutamida en combinación con 6 ciclos de docetaxel y TPA ha sido autorizado para el tratamiento del CPHSm basado en los datos de eficacia y seguridad del estudio pivotal de fase III ARASENS. En este estudio, el tratamiento con darolutamida en combinación con docetaxel y TPA se asoció con mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la supervivencia global (variable principal del estudio) en comparación con placebo+docetaxel y TPA en pacientes con CPHSm (mediana no alcanzada en el grupo de darolutamida+docetaxel+TPA vs. 48,9 meses en el grupo de placebo+docetaxel+TPA, HR 0,675; IC 95%: 0,568, 0,801;  $p < 0,0001$ ), con tasas de SG a 4 años del 62,7% en el grupo de darolutamida y del 50,4% en el grupo placebo. Las medianas de SG no son evaluables por un alto porcentaje de censuras. Los resultados en las variables secundarias clave también fueron favorables al grupo de darolutamida excepto el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad según el cuestionario NCCN-FACT-FPSI-17. La combinación darolutamida + docetaxel y TPA se asoció a un aumento significativo del tiempo a la progresión a CPRC, de la progresión al empeoramiento del dolor y de eventos esqueléticos sintomáticos, así como del tiempo hasta la siguiente terapia antineoplásica y el tiempo para el uso de opioides. El tratamiento con darolutamida puede mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

En los pacientes no sometidos a castración quirúrgica, se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento.

Por el momento, la inconsistencia de los análisis por subgrupos disponibles, no permite descartar el beneficio para los pacientes con bajo volumen de enfermedad.

Desde el punto de vista de la seguridad, la darolutamida en combinación docetaxel y la TPA en pacientes con CPHSm, fue consistente con el perfil de toxicidad conocido de cada componente de la combinación, si bien, empeoró en comparación con el perfil de seguridad conocido de darolutamida en la indicación de CPRCnm. La frecuencia de efectos adversos fue más alta durante el período de tratamiento con docetaxel. La frecuencia de TEAE de grado  $\geq 3$  fueron altas en ambos brazos de tratamiento (70,2% vs. 67,5% en el brazo experimental y control, respectivamente). Los TEAE más frecuentes fueron: alopecia, fatiga, anemia, artralgia, edema periférico, disminución del recuento de neutrófilos, diarrea, disminución del recuento de glóbulos blancos, neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica. Los TEAE de grado 3 o 4 más frecuentes fueron: disminución del recuento de neutrófilos, neutropenia febril, disminución del recuento de glóbulos blancos, hipertensión, anemia y neutropenia. Con darolutamida se ha puesto de manifiesto un incremento en el riesgo de hipertensión, eventos cardiovasculares (principalmente arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca), erupción cutánea, fatiga, diarrea, artralgias y caídas. Para el riesgo de hepatotoxicidad y el potencial de carcinogenicidad se han propuesto actividades adicionales de farmacovigilancia. El beneficio del tratamiento debe sopesarse con los posibles riesgos del mismo, especialmente en pacientes frágiles complejos (de edad avanzada y con alta carga de comorbilidades). En pacientes con antecedentes relevantes de patología cardiovascular, incluido riesgo de arritmias, o hipertensión significativa no controlada no se ha establecido la seguridad de darolutamida, por lo que se desaconseja su uso.

Se carece de estudios comparativos entre las diferentes opciones terapéuticas para el paciente con CPHSm (apalutamida, enzalutamida, abiraterona o docetaxel combinados con TPA y darolutamida o abiraterona en combinación con docetaxel y TPA). La falta de comparaciones directas o indirectas ajustadas, así como las diferencias en seguridad y las consideraciones de estrategia terapéutica posterior al fracaso o recaída, no permiten posicionar a ninguna de las opciones mencionadas como preferente desde el punto de vista clínico. La combinación de darolutamida con docetaxel y TPA sería una opción que se puede considerar en pacientes con CPHSm candidatos a quimioterapia. Otras opciones terapéuticas disponibles para pacientes con CPHSm son apalutamida y enzalutamida, así como abiraterona para pacientes de nuevo diagnóstico y de alto riesgo, si bien, la elección terapéutica deberá considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad de cada opción de tratamiento, así como las diferencias en regímenes posológicos, interacciones farmacológicas, posibles dificultades de adherencia y la estrategia global de tratamiento, incluyendo las opciones terapéuticas para la situación de CPRC y diferentes escenarios posibles.

Hasta la fecha, no se ha observado beneficio clínico con la secuenciación en CPHSm con abiraterona, enzalutamida, apalutamida o darolutamida en la progresión de la enfermedad, por tanto, no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos mientras no exista evidencia que demuestre beneficio.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento similares.

Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento similares						Terapia de Privación Androgénica (TPA)	
Nombre	Darolutamida + docetaxel + TPA (33)	Apalutamida + TPA (62)	Enzalutamida + TPA (63)	Docetaxel + TPA (64)	Abiraterona + TPA (65)	ANÁLOGOS LHRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina)	ANTAGONISTAS LHRH (degarelix)
<b>Presentación</b>	Nubeqa® (darolutamida): comprimidos recubiertos con película de 300 mg Docetaxel: concentrado para solución para perfusión TPA*	Erleada® (apalutamida): comprimidos 60 mg TPA*	Xtandi® (enzalutamida): comprimidos 40 mg TPA*	Docetaxel: concentrado para solución para perfusión TPA*	Abiraterona: comprimidos 250 mg comprimidos 500 mg TPA*	Jeringa precargada para solución inyectable o implante en jeringa precargada	Polvo y disolvente para solución inyectable.
<b>Posología</b>	Nubeqa® (darolutamida): 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) dos veces al día por vía oral, lo que equivale a una dosis diaria total de 1200 mg Docetaxel: 75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días (6 ciclos). El primero de los 6 ciclos de docetaxel debe administrarse en las 6 semanas siguientes al inicio del tratamiento con darolutamida. TPA*	Erleada® (apalutamida): 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria TPA*	Xtandi® (enzalutamida): 160 mg (cuatro comprimidos de 40 mg) en una sola dosis diaria TPA*	Docetaxel: 75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días (6 ciclos) TPA*	Abiraterona: 1 g/24 h TPA* Con o sin prednisona o prednisolona	Leuprorelina 7,5 mg Goserelina 3,6 mg Triptorelina 3,7 mg en presentaciones de administración mensual, trimestrales y semestrales.	Dosis de inicio: 240 mg en dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg. Dosis de mantenimiento: mensual 80 mg administrado en una inyección subcutánea

<p><b>Indicación aprobada en FT o no</b></p>	<p>En hombres adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CPRCnm con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.</li> <li>- CPHSm en combinación con docetaxel y TPA.</li> </ul>	<p>En hombres adultos con</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CPRCnm con alto riesgo de desarrollar metástasis.</li> <li>- CPHSm en combinación con la TPA*</li> </ul>	<p>En hombres adultos con</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CPRCnm de alto riesgo.</li> <li>- CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de TPA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.</li> <li>- CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel</li> <li>- CPHSm en combinación con TPA.</li> </ul>	<p>En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con CP metastásico refractario a hormonas.</p> <p>En hombres adultos con CPHSm en combinación con docetaxel y TPA.</p>	<p>En hombres adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con TPA.</li> <li>-CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TPA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.</li> <li>-CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel</li> </ul>	<p>Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente y en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormono-dependiente en combinación con radioterapia.</p>	<p>Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente</p>
<p><b>Efectos adversos</b></p>	<p>Hipertensión, erupción, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de la ALT y AST, fracturas, ginecomastia, alopecia, fatiga, anemia, artralgia, edema periférico, diarrea, disminución del recuento de glóbulos blancos, neuropatía periférica y neuropatía sensorial periférica, náuseas, vómitos,</p>	<p>Astenia, dolores articulares, fracturas óseas, erupciones cutáneas, pérdida de peso, crisis epilépticas</p>	<p>Astenia, fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia</p>	<p>Infecciones, neutropenia, neuropatías, estomatitis, diarreas, náuseas y vómitos, astenia y anemia.</p>	<p>Retención de líquidos con edemas, hipopotasemia, hipertensión arterial, diarrea e infección urinaria</p>	<p>Sofocos, malestar general, náuseas, cansancio, reacción en el lugar de la inyección, disminución de densidad mineral ósea, ginecomastia, disminución de la libido.</p>	<p>Efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona como sofocos, fatiga, aumento de peso, ginecomastia, disfunción eréctil.</p>



	disminución del apetito, neutropenia, diarrea, trombocitopenia, tos, leucopenia y cefalea						
<b>Utilización de recursos</b>	Darolutamida: dispensación hospitalaria Docetaxel: administración intravenosa en hospital de día	Dispensación hospitalaria	Dispensación hospitalaria	Docetaxel se administra vía intravenosa en Hospital de Día	Dispensación hospitalaria	Dispensación con receta médica en oficinas de farmacia	Dispensación con receta médica en oficinas de farmacia
<b>Conveniencia**</b>	Darolutamida: administración oral. Docetaxel: administración intravenosa	Administración oral Puede administrarse con o sin alimentos.	Administración oral Puede administrarse con o sin alimentos.	Docetaxel se administra por vía intravenosa	Administración oral	Administración subcutánea o intramuscular	Administración subcutánea

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

\*\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Abreviaturas: CP = cáncer de próstata; CPHS = cáncer de próstata hormonosensible; CPHSm = cáncer de próstata hormonosensible metastásico; CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración, CPRCm = cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; CPRC-nm= cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; TPA = terapia de deprivación de andrógenos  
 Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.



**Tabla 2.** Resultados de eficacia del ensayo ARASENS (28)

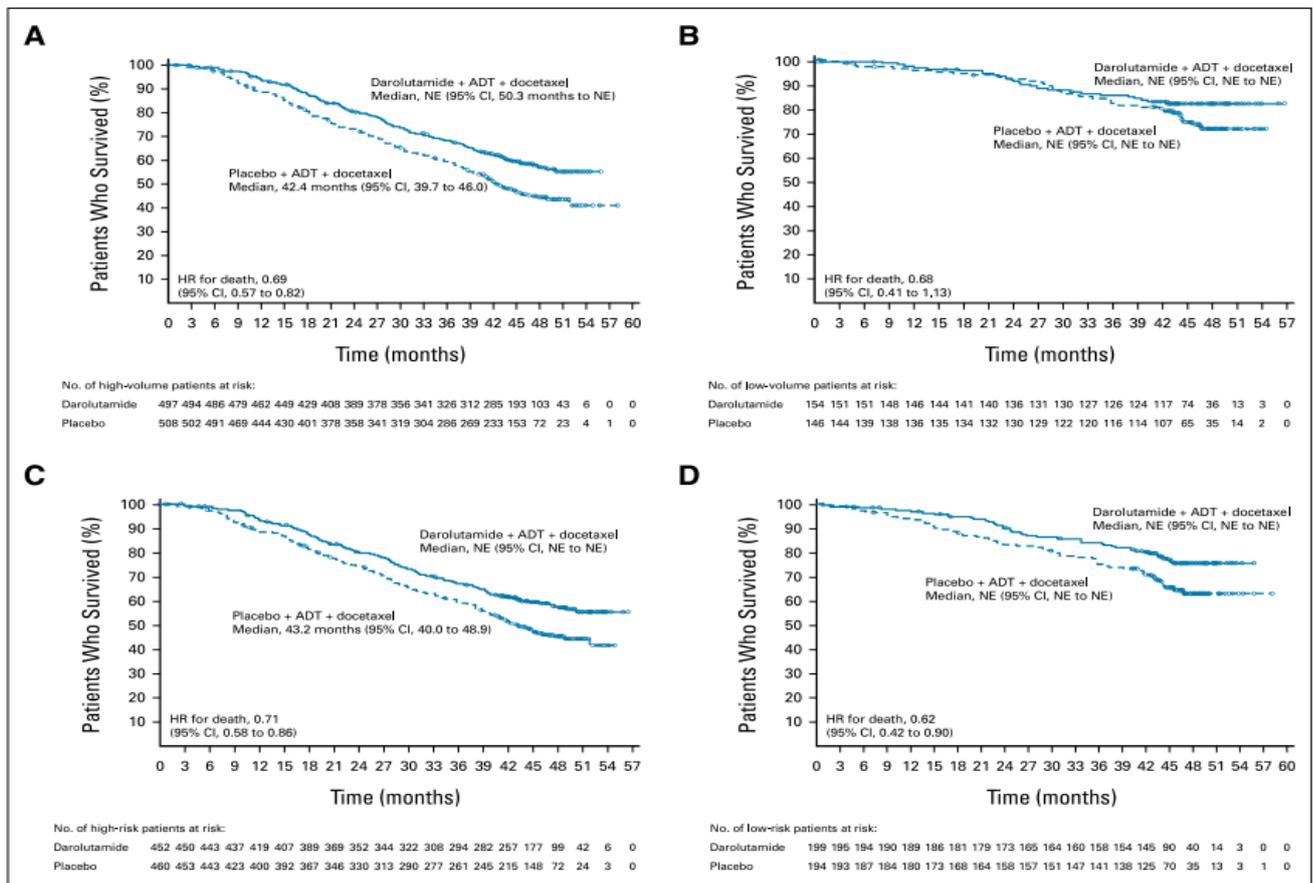
Resultados eficacia del ensayo clínico ARASENS					
Variables del estudio	Darolutamida+docetaxel+TPA N=651	Placebo+docetaxel+TPA <sup>a</sup> N=654	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
<b>Variable principal</b>					
<b>Supervivencia global (SG)</b>					
Pacientes con evento, n (%)	229 (35,2%)	304 (46,5%)	RAR (IC 95%) 11,3 (6,0-16,6)	---	9 (7-17)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NA (NA, NA)	48,9 (44,4, NA)	HR (IC 95%) 0,675 (0,568-0,801)	< 0,0001	---
<b>Tasa a un tiempo determinado</b>					
Tasa de SG a 1 año, (%)	94,9%	90,3%	4,6% (2-8)	---	22 (13-56)
Tasa de SG a 2 años, (%)	83,1%	76,8%	6,4 (2-11)	---	16 (9-51)
Tasa de SG a 3 años, (%)	72,3%	63,8%	8,5 (3-14)	---	12 (7-29)
Tasa de SG a 4 años, (%)	62,7%	50,4%	12,3 (7-18)	---	8 (6-14)
<b>Variables secundarias</b>					
<b>Tiempo a CPRC</b>					
Pacientes con evento, n (%)	225 (34,6)	391 (59,8)	RAR (IC 95%) 25,2 (20,0-30,5)	---	4 (3-5)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (NA, NA)	19,1 (16,5, 21,8)	HR (IC 95%) 0,36 (0,30, 0,42)	<0,0001	---
<b>Tiempo hasta la progresión del dolor</b>					
Pacientes con evento, n (%)	222 (34,1)	248 (37,9)	RAR (IC 95%) 3,8 (1,4-9,1)	---	27 (12-72)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (30,5, NA)	27,5 (22,0, 36,1)	HR (IC 95%) 0,79 (0,66, 0,95)	0,0058	---

Supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos (SL-EES)					
Pacientes con evento, n (%)	257 (39,5)	329 (50,3)	RAR (IC 95%) 10,8 (5,5-16,2)	---	10 (7-19)
Mediana (meses) (IC 95%)	51,2 (47,2 NA)	39,7 (36,0, 42,3)	HR (IC 95%) 0,61 (0,52, 0,72)	<0,0001	---
Tiempo al primer evento esquelético (EES)					
Pacientes con evento, n (%)	95 (14,6)	108 (16,5)	RAR (IC 95%) 2,1 (1,9-6,0)	---	49 (17-53)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	HR (IC 95%) 0,71 (0,54, 0,94)	0,0081	---
Tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica sistémica posterior					
Pacientes con evento, n (%)	219 (33,6)	395 (60,4)	RAR (IC 95%) 26,8 (21,5-32,0)	---	4 (3-5)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA, NA)	25,3 (23,1, 28,8)	HR (IC 95%) 0,39 (0,33, 0,46)	<0,0001	---
Tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la enfermedad					
Pacientes con evento, n (%)	351 (53,9)	308 (47,1)	RAR (IC 95%) 6,8 (1,4-12,2)	---	---
Mediana (meses) (IC 95%)	19,3 (13,8, 24,8)	19,4 (15,4, 27,6)	HR (IC 95%) 1,043 (0,894, 1,217)	0,7073	---
Tiempo hasta el inicio del uso de opioides durante ≥7 días consecutivos					
Pacientes con evento, n (%)	92 (14,1)	117 (17,9)	RAR (IC 95%) 3,8 (0,2-7,7)	---	27 (13-501)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	HR (IC 95%) 0,69 (0,52, 0,90)	0,0037	---

a. Se excluyó de todos los análisis a un paciente del grupo del placebo

Abreviaturas: CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración; EES = tiempo al primer evento esquelético; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; RAR = diferencia riesgo absoluto; SG = supervivencia global; SL-EES = supervivencia libre de eventos esqueléticos sintomáticos; (EES)

Figura 3. Supervivencia global en subgrupos de pacientes por (A) enfermedad de alto volumen, (B) enfermedad de bajo volumen, (C) enfermedad de alto riesgo y (D) enfermedad de bajo riesgo del ensayo ARASENS (35).

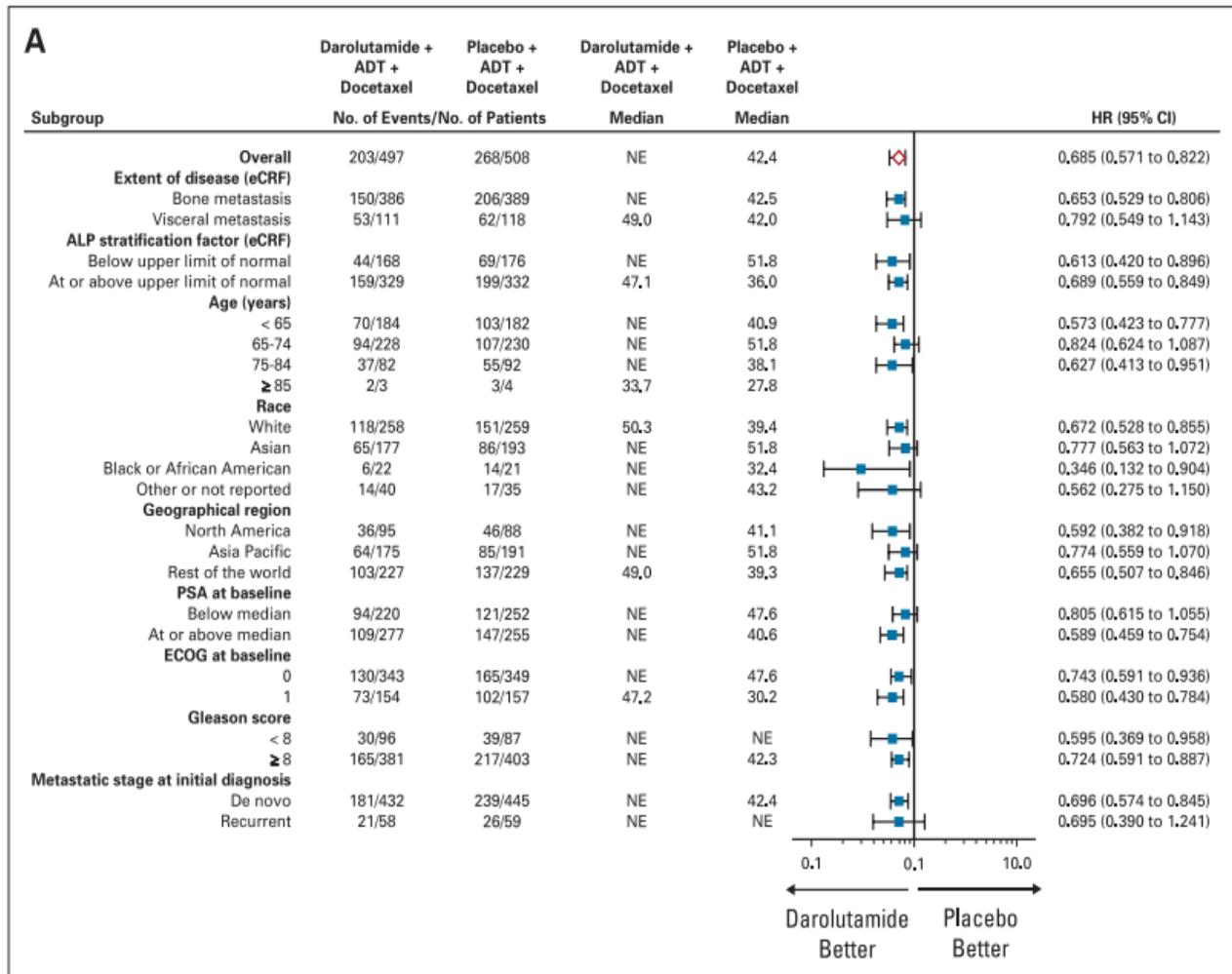


**FIG 2.** OS in subgroups of patients by (A) high-volume disease, (B) low-volume disease, (C) high-risk disease, and (D) low-risk disease in ARASENS. High-volume disease was defined as the presence of visceral metastases or  $\geq 4$  bone lesions with  $\geq 1$  beyond the vertebral bodies and pelvis.<sup>1</sup> High-risk disease was defined by two of the following three risk factors: Gleason score  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  bone lesions, and measurable visceral metastases.<sup>2</sup> ADT, androgen-deprivation therapy; HR, hazard ratio; OS, overall survival; NE, not estimable.

Abreviaturas: TPA = terapia de privación de andrógenos terapia; HR = razón de riesgo; SG = supervivencia global; NE = no estimable.

Alto volumen la enfermedad se definió como la presencia de metástasis viscerales o  $\geq 4$  lesiones óseas con  $\geq 1$  más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis (15). La enfermedad de alto riesgo fue definida por dos de los siguientes tres factores de riesgo: puntaje de Gleason  $\geq 8$ , lesiones óseas  $\geq 3$  y metástasis viscerales medibles (42). La enfermedad de bajo volumen y bajo riesgo se definió como la que no cumplía con los criterios respectivos de alto volumen y alto riesgo.

**Figura 4.** Forest-Plot del análisis de subgrupos de SG por (A) enfermedad de alto volumen, (B) enfermedad de bajo volumen, (C) enfermedad de alto riesgo y (D) enfermedad de bajo riesgo del ensayo ARASENS (35).



**FIG A1.** OS in prespecified subgroups for patients with (A) high-volume and (B) low-volume disease. HR estimates were obtained from univariate analysis using unstratified Cox regression. High-volume disease was defined as the presence of visceral metastases or  $\geq 4$  bone lesions with  $\geq 1$  beyond the vertebral bodies and pelvis.<sup>1</sup> ADT, androgen-deprivation therapy; ALP, alkaline phosphatase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF, electronic case report form; HR, hazard ratio; PSA, prostate-specific antigen; OS, overall survival; NE, not estimable. (continued on following page)

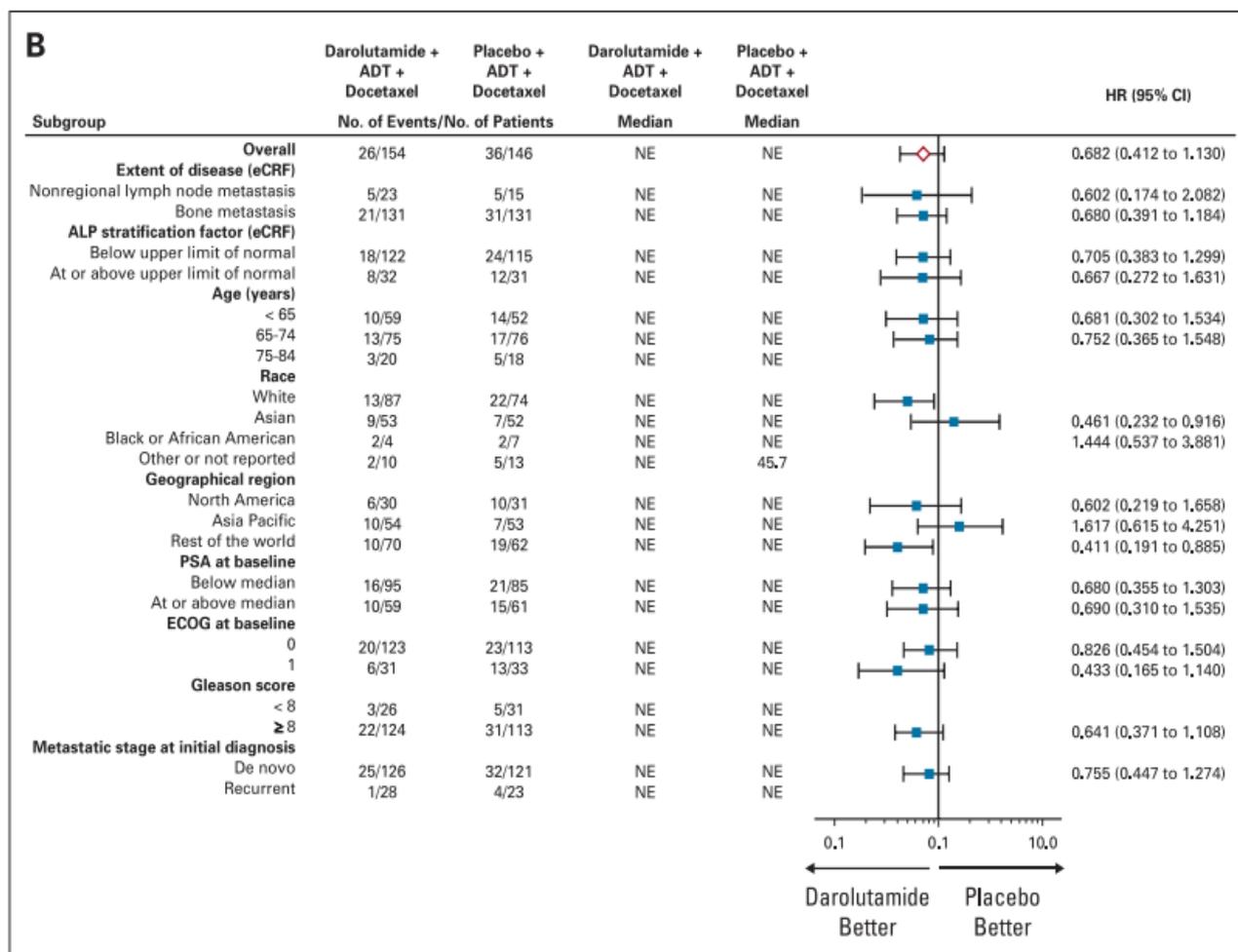


FIG A1. (Continued).

## Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A BF. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2023.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2023.pdf)
3. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci (Basel).* 2020;8:28, <http://dx.doi.org/10.3390/medsci8030028>
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
5. González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, Gonzalez-Billalabeitia E, Lorente D, Maroto JP AJA. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):969–79.
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe de evaluación de apalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico hormonosensible. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_SEOM\\_Apalutamida.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Apalutamida.pdf). (Fecha publicación: 11/06/2020).
7. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119–34.
8. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillessen S, Van der Kwast T BRG. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):9.
9. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int J Urol.* 2018 Mar;25(3):220-231. doi: 10.1111/iju.13512.
10. Fénix-Caballero S, Ubago-Pérez R, Rodríguez-Delgado A. Enzalutamida en combinación con terapia de privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). Informe compartido del Grupo GENESIS- SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2022]. ISBN Depósito legal. [Fecha de la consulta 23/03/2023]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm)
11. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer de próstata metastásico. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?start=10> (29/03/2023)
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline for Prostate Cancer. Versión 1.2023. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
13. Chang AJ, Autio KA, Roach M3rd, Scher HI. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *NatRev Clin Oncol.* 2014; 11:308-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.68>
14. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
15. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
16. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate.* 2018 Sep;78(12):889-895. Doi: 10.1002/pros.23645.
17. Patrikidou A, Lorient Y, Eymard JC, Albiges L, Massard C, Ileana E, et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 Dec;17(4):348-52. doi: 10.1038/pcan.2014.35.
18. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530
19. European Public Assessment Report (EPAR) de Erleada® (apalutamida). Procedimiento N°. EMEA/H/C/004452/II/0001. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/erleadah-c-4452-ii-0001-epar-assessment-reportvariation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/erleadah-c-4452-ii-0001-epar-assessment-reportvariation_en-0.pdf). (Fecha publicación: 03/06/2020).
20. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol.* 2004; 164:217-227.



21. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
22. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
23. European Public Assessment Report (EPAR) de Taxotere® (docetaxel). Procedimiento: EMEA/H/C/WS1550. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Fecha publicación: 11/12/2019.
24. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al, STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10024): 1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
25. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
26. European Public Assessment Report (EPAR) de Zytiga® (abiraterona). EMEA/H/C/002321/II/0047. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Fecha publicación: 20/12/2017.
27. European Public Assessment Report (EPAR) de Xtandi® (enzalutamida). Procedimiento N°: EMEA/H/C/002639/II/0047/G. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Fecha publicación: 12/05/2021.
28. European Public Assessment Report (EPAR) de Nubeqa® (darolutamida). Procedimiento N° EMEA/H/C/004790/II/0009. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-4790-ii-0009-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-4790-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Fecha publicación 20/03/2023.
29. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. STAMPEDE Trials Collaborative Group. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer*. 2022 Aug 1;151(3):422-434. doi: 10.1002/ijc.34018.
30. Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Cheung L, Chi KN, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2023;24(4):323-334. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00063-3).
31. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2022 May 20;40(15):1616-1622. doi: 10.1200/JCO.22.00193.
32. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 10;39(20):2294-2303. doi: 10.1200/JCO.20.03488.
33. Ficha técnica Nubeqa® (darolutamida). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_es.pdf). Fecha actualización 20/03/2023.
34. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115.
35. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol*. 2023. Jul 10;41(20):3595-3607. doi: 10.1200/JCO.23.00041.
36. Guidelines EAU 2015. Disponible en: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf)
37. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO Magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Annals of Oncology* 2017; 28:2340-66
38. ESMO-MCBS.Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-352-1>
39. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307



40. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799.
41. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399(10336):1695-1707. doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1
42. Davis I, Martin A, Andrew J, Stockler M, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903835>.
43. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de darolutamida en combinación con docetaxel y terapia de privación androgénica en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_Darolutamida\\_metastasisico.+\\_docetaxel.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Darolutamida_metastasisico.+_docetaxel.pdf) (Fecha publicación: 30/03/2023).
44. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-1622. doi: 10.1200/JCO.22.00193
45. Slovin S, Clark W, Carles J, Krivoshik A, Park JW, Wang F, George D. Seizure Rates in Enzalutamide-Treated Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Risk of Seizure: The UPWARD Study. *JAMA Oncol*. 2018 May 1;4(5):702-706. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3361.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico. IPT, 4/2021. VI. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_4-2021-Erleada.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_4-2021-Erleada.pdf). Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021
47. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NO, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017;377 (4):338-51. doi:10.1056/NEJMoa1702900
48. Sydes MR, Spears MR, Mason MD. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-1248. doi:10.1093/annonc/mdy072
49. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;73(6):834-844. doi:10.1016/j.eururo.2017.10.002
50. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;84:88-101. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.003
51. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019;30:1992-2003
52. Fizazi K, et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol*, 2021. 39: 5000. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.5000](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000)
53. Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, Preisser F, Tian Z, Tilki D, Steuber T, Karakiewicz PI, Chun FKH. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2023 Jan;9(1):96-105. doi: 10.1016/j.euf.2022.08.007
54. Menges D, Yeboyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *European Urology Oncology*. 2022;5:605-616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.04.007>
55. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology*. 2022; 82(6):584-598. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35995644/>  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.002>
56. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol*. Published online March 2, 2023. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7762



57. Deaglan J. McHugh, MD; Howard I. Scher, MD. Triplet Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer—Calling Out the “Double Standard”. JAMA Oncology Published online March 2, 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0324
58. Jian T, Zhan Y, Hu K, He L, Chen S, Hu R, et al. Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol [Internet]. 2022 Oct 6 [citado 5 julio 2023]. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36278154/>
59. European Association of Urology (EAU). Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli E, De Meerleer D, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2023. Disponible en: [https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-03-27-131655\\_pdv.pdf](https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf). Updated march 2023.
60. Fizazi K, Gillessen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents, Annals of Oncology (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015>
61. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Apr 10;39(11):1274-1305. doi: 10.1200/JCO.20.03256.
62. Ficha técnica de apalutamida (Erleada®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf) (actualizada 20/03/2023)
63. Ficha técnica de enzalutamida (Xtandi®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf) (actualizada 01/06/2022)
64. Ficha técnica de docetaxel (Taxotere®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_es.pdf) (actualizada 24/03/2023)
65. Ficha técnica de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf) (actualizada 19/06/2022)

