

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-448/VI/08052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de darolutamida (Nubeqa®) indicado para el cáncer de próstata hormonossensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de deprivación de andrógenos

Fecha de publicación: 08 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	2
3.- Discusión	3
4.- Conclusión	15
5.- Grupo de expertos.....	16
6.- Referencias	17

1.- Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el segundo tumor maligno urogenital más frecuente en varones y fue la quinta causa de muerte en varones en 2022 (1). En Europa occidental en 2022 la incidencia fue de 65,7/100.000 habitantes, con una mortalidad de 10,2/100.000 habitantes (2). En España en 2026 se esperan 34.833 casos nuevos y la mortalidad en 2024 fue de 5.967 casos (3). Los factores de riesgo del CP incluyen la edad, etnia, genética, historia familiar, obesidad, tabaco y dieta, entre otros (4).

Se ha observado un incremento del CP en estadio avanzado del 3,9 % al 8,2 % en la última década (5). 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 (5). De un 3 a un 5 % de los casos, se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico (6,7) y aproximadamente un 20 a 30 % de los pacientes que debutan con enfermedad localizada, presentarán recaída sistémica a lo largo de su evolución (7). La supervivencia de los pacientes con CP metastásico a los 5 años es del 30 % (8,9). 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 deprivación androgénica (depleción plasmática de testosterona), y una segunda fase, en la que, a pesar de la ausencia de testosterona, la enfermedad sigue avanzado bien bioquímicamente o por la aparición de nuevas lesiones tumorales, fase de resistencia a la castración (10) que se caracteriza por un mal pronóstico y una alta letalidad (11). 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 (12). El CP hormonosensible metastásico (CPHSm) se puede además clasificar según el volumen tumoral en bajo volumen tumoral o alto volumen tumoral (13). El alto volumen tumoral se considera cuando presentan metástasis viscerales o ≥ 4 metástasis óseas, al menos una de ellas fuera de la columna vertebral o pelvis (15). 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 (16). 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 (17,18).

La afectación sistémica del CP más frecuente aparece a nivel óseo (65 – 85 %), con una sintomatología acorde a la misma (7). 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) (19), 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 (20).

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, 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 (7). En este segundo caso los fármacos más usados son los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (leuporelina, 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 (6), evidenciada por progresión radiológica y/o incremento de niveles de PSA. En esta fase, una pequeña proporción de pacientes pueden responder a una segunda línea de tratamiento hormonal.

En la actualidad, guías como la ESMO (21), NCCN (22) o la EAU (23) coinciden en que la TPA en monoterapia ya no es el estándar de tratamiento para la mayoría de los pacientes y recomiendan la intensificación del tratamiento desde el inicio. La elección del esquema depende principalmente de la carga metastásica (alto vs. bajo volumen o alto vs. bajo riesgo), del estado funcional del paciente y su capacidad para tolerar quimioterapia, de las comorbilidades, del perfil de toxicidad de los tratamientos y también de las preferencias del paciente. En general, cuando el paciente presenta enfermedad de alto volumen o características agresivas y tiene buen estado funcional, éstas favorecen la terapia triple de TPA + docetaxel + un inhibidor del receptor androgénico como darolutamida o abiraterona, aunque esta última no dispone de indicación aprobada en combinación con docetaxel. En cambio, en pacientes con menor carga tumoral, edad avanzada, comorbilidades significativas o no candidatos a quimioterapia, recomiendan la terapia doble con TPA más un inhibidor del eje androgénico como enzalutamida, apalutamida, abiraterona o darolutamida. 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 se muestran las opciones de tratamiento disponibles para esta indicación.

2.- Datos sobre la autorización

- En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 17/07/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de Nubeqa® en cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)

en combinación con terapia de privación de andrógenos, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Nubeqa®, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (24,25).

3.- Discusión

Los datos de eficacia de darolutamida en combinación con terapia de privación de andrógenos para pacientes con CPHSm se fundamentan en el estudio ARANOTE (24,25), EC aleatorizado de fase 3, doble ciego y multicéntrico controlado por placebo. En total, 669 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 600 mg de darolutamida por vía oral dos veces al día ($n = 446$) o un placebo equivalente ($n = 223$). El tratamiento con darolutamida o placebo continuó hasta la progresión de la enfermedad, cambio de tratamiento antineoplásico, toxicidad inaceptable, muerte o la retirada del estudio. La aleatorización se estratificó según presencia de metástasis viscerales y el uso de terapia local previa. Se excluyó del estudio a los pacientes que solo presentaban afectación de los ganglios linfáticos regionales, además de los pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores del receptor androgénico de segunda generación como enzalutamida, apalutamida y darolutamida, o con inhibidores de la enzima CYP17 como el acetato de abiraterona, o quimioterapia que incluía docetaxel.

El diseño del estudio se considera adecuado, ya que es un EC aleatorizado y doble ciego, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento de TPA en monoterapia ya no es considerado el tratamiento estándar, habiendo alternativas disponibles más adecuadas como las terapias combinadas de TPA con inhibidores androgénicos o quimioterapia, que han demostrado mayor eficacia y que son consideradas estándares de tratamiento por distintas guías, como ESMO o NCCN, y ya se recomendaron estos tratamientos como brazo comparador para llevar a cabo el EC en la asesoría científica que la compañía tuvo con el CHMP. Por tanto, esto limita la capacidad de establecer la eficacia comparativa frente a las alternativas actualmente recomendadas (apalutamida+TPA, enzalutamida+TPA, abiraterona+TPA).

En cuanto a las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes estaban suficientemente equilibradas entre los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 70 años, la distribución por razas fue un 56,2 % raza caucásica, 31,2 % asiática, 9,7 % negra o afroamericana y 2,8 % otra. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason de 8 o más en el momento del diagnóstico (68,3 %) y un ECOG de 0, 1 y 2 del 49,8 %, 47,2 % y 3,0 % respectivamente. El 72,5 % de pacientes cursaban con enfermedad de novo y un 21,7 % con enfermedad recurrente. El 3,8 % de los pacientes tenía M1a (solo metástasis en los ganglios linfáticos no regionales), el 77,1 % tenía M1b (metástasis óseas con o sin metástasis en los ganglios linfáticos) y el 19,1 % tenía M1c (metástasis viscerales con o sin metástasis en los ganglios linfáticos o con o sin metástasis óseas). La mediana del nivel de PSA al inicio era de 21,3 μ g/l. El 70,6 % de los pacientes tenía alto volumen de enfermedad y el 29,4 % tenía bajo volumen de enfermedad.

Los resultados del estudio demostraron una mejora estadísticamente significativa del brazo A (darolutamida + TPA) en comparación con el brazo B (placebo + TPA) en la variable principal (fecha de corte 7/06/24), es decir, en supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), con medianas sin alcanzar para el brazo A y de 25 meses (IC 95 %: 19 a no estimable [NE]) para el brazo B con un Hazard Ratio (HR) de 0,541 (IC 95 %: 0,413 a 0,707; $p < 0,0001$). Los análisis de sensibilidad y los análisis de subgrupos mostraron resultados consistentes con el análisis principal. Tras el análisis de la variable principal, una vez abierto el estudio, los pacientes que recibían placebo pudieron cruzarse a tratamiento con darolutamida, un 95 % ($n = 60$) de los pacientes que aún recibían tratamiento con placebo al momento del corte de se cruzaron para recibir tratamiento con darolutamida.

La supervivencia global (SG) fue la variable secundaria clave evaluada (fecha corte 10/01/25), donde los resultados no fueron estadísticamente significativos con un HR de 0,776 (IC 95 %: 0,577 a 1,045; p unilateral = 0,0473) y un porcentaje de eventos del 25,8 % ($n = 115$) para el brazo A y un 31,4 % ($n = 70$) para el brazo B. La mediana de seguimiento fue de 31,4

meses para el brazo A y de 30,5 meses para el brazo B. El elevado *crossover* de placebo a darolutamida constituye un factor relevante para la interpretación de la SG, pudiendo haber diluido la estimación del efecto. Además, la ausencia de análisis estadísticos ajustados por *crossover* limita la capacidad para cuantificar el impacto.

Los resultados observados en el resto de variables secundarias se presentan de forma descriptiva dado que la SG no alcanzó significación estadística (variable clave dentro de la jerarquía) y por ello, estos resultados son exploratorios y deben interpretarse con cautela. Se observó una tendencia general a favor del brazo A en comparación con el brazo B. El HR para el tiempo hasta el inicio de la terapia anticancerígena posterior fue de 0,401 (IC 95 %: 0,288 a 0,558; $p < 0,0001$), en el que un 15,2 % ($n = 68$) de pacientes del brazo A y un 33,2 % ($n = 74$) pacientes del brazo B iniciaron terapia anticancerígena posterior, sin alcanzar en ninguno de los casos la mediana. El tiempo hasta cáncer de próstata resistente a castración (CRPC *por sus siglas en inglés*) tuvo un HR de 0,404 (IC 95 %: 0,321 a 0,508; $p < 0,0001$), con un menor porcentaje de pacientes en el brazo A (34,5 %) en comparación con el brazo B (64,1 %) que había progresado a CRPC, y con una mediana de tiempo no alcanzable para el brazo A y de 13,8 meses (IC 95 %: 12 a 16,8) para el brazo B. El tiempo hasta la progresión del PSA tuvo un HR de 0,306 (IC 95 %: 0,23 a 0,405; $p < 0,0001$), con un porcentaje mayor de pacientes con evento en el brazo B (20,9 % vs. 48,4 %) y con una mediana de tiempo no alcanzable para el brazo A y de 16,8 meses (IC 95 %: 13,9 a 20,1) para el brazo B. La diferencia de tasa de PSA indetectable fue del 44,1 % (IC 95 %: 37,4 a 51,2; $p < 0,0001$) a favor del brazo A (62,6 % vs. 18,5 %) y, por último, el tiempo hasta progresión del dolor (medido por la pregunta 3 del cuestionario BPI-SF) mostró un HR de 0,721 (IC 95 %: 0,544 a 0,957; $p = 0,0115$), con una mediana de tiempo no alcanzable para el brazo A y de 29,9 meses (IC 95 %: 29,7 a NE) para el brazo B.

Se observó una tendencia positiva a favor de darolutamida en otras variables secundarias exploratorias como en SLP a tratamiento subsecuente (SLP2), HR = 0,590 (IC 95 %: 0,360 a 0,968; $p = 0,0173$); tiempo hasta evento sintomático óseo, HR = 0,826 (IC 95 %: 0,447 a 1,528; $p = 0,2708$); tiempo hasta el deterioro en la puntuación total de FACT-P, HR = 0,756 (IC 95 %: 0,612 a 0,935; $p = 0,0045$); y tiempo hasta el primer procedimiento invasivo relacionado con el cáncer de próstata, HR = 0,689 (IC 95 %: 0,357 a 1,328; $p = 0,1317$), aunque ningún resultado puede considerarse significativo. En lo que respecta a los resultados reportados por los pacientes, el tiempo hasta el deterioro en la puntuación total del FACT-P fue de HR = 0,756 (IC 95 %: 0,612 a 0,935; $p = 0,0045$) y el tiempo hasta la progresión del dolor según el ítem 3 del BPI-SF fue de HR = 0,721 (IC 95 %: 0,544 a 0,957; $p = 0,0115$). En cuanto a los valores medios del FACT-P y del BPI-SF a lo largo del tiempo, el análisis ANCOVA de AUC ajustada por tiempo mostró resultados que favorecieron al brazo de darolutamida, aunque sin alcanzar los umbrales de relevancia clínica preespecificados.

El estudio ARANOTE evalúa una estrategia diferente a la triple terapia, lo que resulta relevante para pacientes que no son candidatos a docetaxel debido a edad avanzada, comorbilidades o preferencia del paciente situando a darolutamida como una opción más dentro de las combinaciones dobles con inhibidores del receptor androgénico ampliando así las opciones terapéuticas.

Los principales datos de seguridad se obtuvieron del EC ARANOTE (diseño anteriormente descrito) y se vieron apoyados por los datos del estudio ARAMIS, EC de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar metástasis.

En el EC ARANOTE, a fecha de corte de 7 de junio de 2024, la mediana de tiempo de tratamiento fue mayor para el brazo de darolutamida (24,2 meses) que para el brazo placebo (17,3 meses), al igual que en los datos conjuntos de ARANOTE + ARAMIS, en los que la mediana de seguimiento de tratamiento fue de 18,2 meses vs. 11,6 meses.

En ARANOTE, la proporción general de eventos adversos (EA) fue muy parecida y elevada entre ambos brazos (91,0 % brazo darolutamida vs. 90,1 % brazo placebo). En la mayoría de los pacientes, los EA fueron de grado 1 o 2, con una incidencia similar entre los brazos de tratamiento (55,5 % darolutamida vs. 54,3 % placebo) y los EA de grado 3 o 4 se equilibraron entre los brazos de tratamiento (30,8 % vs. 30,3 %). La incidencia de EA graves (23,6 % vs. 23,5 %) y de EA con desenlace mortal (grado 5) (4,7 % vs. 5,4 %) fue comparable en ambos brazos de tratamiento. Se notificaron EA transitorios que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento con menor incidencia en el brazo de

darolutamida que en el brazo placebo (6,1 % vs. 9,0 %, respectivamente), y EA que llevaron a modificaciones de la dosis con mayor incidencia en el grupo de darolutamida que en el grupo de placebo (15 % vs. 9 %).

Los EA más comunes notificados ARANOTE, para el brazo de darolutamida fueron artralgia (n = 55; 12,4 %), anemia (n = 55; 12,4 %), infección urinaria (n = 52; 11,7 %), dolor de espalda (n = 43; 9,7 %), sofocos (n = 41; 9,7 %), estreñimiento (n = 38; 8,5 %), hipertensión (n = 38; 8,5 %), dolor en extremidades (n = 38; 8,5 %) y fatiga (n = 25; 5,6 %). Los más comunes notificados en el brazo placebo fueron artralgia (n = 83; 10,7 %), anemia (n = 83; 10,7 %), dolor de espalda (n = 72; 9,3 %), fatiga (n = 66; 8,5 %), estreñimiento (n = 50; 6,5 %), hipertensión (n = 48; 6,2 %), infección urinaria (n = 45; 5,8 %), dolor de extremidades (n = 38; 4,9 %) y sofocos (n = 38; 4,9 %). Tras ajustar la diferencia en la duración del tratamiento del estudio, los EA ajustados por 100 años-paciente se mantuvieron más altos en el brazo darolutamida que en el placebo fueron infección del tracto urinario (6,8 vs. 5,3, respectivamente), insomnio (3,6 vs. 1,8), hiperglucemia (3,5 vs. 2,4), neumonía (2,0 vs. 0,6), aumento de la bilirrubina en sangre (2,4 vs. 0,6), infección del tracto respiratorio superior (1,5 vs. 0,6), aumento de AST (5,7 vs. 5,3), aumento de lactato deshidrogenasa en sangre (1,4 vs. 0,6), trombocitopenia (1,3 vs. 0,9) e hiperlipidemia (1,4 vs. 0,3). Los resultados de ARANOTE+ARAMIS fueron generalmente consistentes con los resultados de ARANOTE, sin embargo, se produjeron algunos EA adicionales con mayor incidencia en el brazo darolutamida en comparación con placebo, como angina de pecho (0,8 frente a 0,4).

Los EA relacionados con el tratamiento que experimentaron más del 2 % de los participantes del brazo darolutamida fueron aumento de AST (n = 25; 5,6 %), anemia (n = 24; 5,4 %), aumento de ALT (n = 22; 4,9 %), aumento de peso (n = 19; 4,3 %), hipertensión (n = 13; 2,9 %), fatiga (n = 10; 2,2 %), sofocos (n = 10; 2,2 %) y aumento de la bilirrubina en sangre (n = 10; 2,2 %). Tras ajustar por la duración del tratamiento, la incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue para anemia (3,1 por 100 pacientes-año vs. 1,5), aumento de peso (2,4 vs. 1,8), aumento de gamma-glutamilttransferasa (0,6 vs. 0), hipertensión (1,6 vs. 1,2) y disminución del recuento de plaquetas (0,8 vs. 0,3). La incidencia se mantuvo mayor en el brazo darolutamida que en el brazo placebo. Estos resultados fueron similares en el análisis del grupo de seguridad (ARANOTE+ARAMIS). Los datos agrupados de ARANOTE + ARAMIS mostraron una menor incidencia en dolor óseo (3,0 % frente a 4,3 %), dolor de espalda (9,0 % frente a 9,3 %) y dolor musculoesquelético (0,6 % frente a 0,8 %) en el grupo de darolutamida en comparación con el grupo placebo. La incidencia de artralgia fue idéntica en ambos grupos (10,7 %).

En el estudio ARANOTE, los EA con un grado 3 o 4 notificados con mayor incidencia en el grupo de darolutamida que en el de placebo, fueron aumento de ALT (2 % frente a 0,5 %), aumento de AST (2,2 % frente a 0,5 %), hipertensión (4,3 % frente a 3,6 %), infección del tracto urinario (1,8 % frente a 0,5 %), dolor óseo (2,0 % frente a 1,4 %) y compresión de la médula espinal (1,1 % frente a 0,5 %). Los EA graves relacionados con el tratamiento notificados con mayor incidencia en el grupo de darolutamida, en comparación con el grupo placebo, fueron infección del tracto urinario (1,8 % frente a 0,5 %) y compresión medular (1,1 % frente a 0).

Un total de 105 pacientes (23,6 %) del brazo de darolutamida y 61 pacientes (27,6 %) del brazo placebo habían fallecido en el estudio ARANOTE hasta la fecha de corte de los datos. En total, el 0,4% frente al 0% de los pacientes de los grupos de tratamiento con darolutamida y placebo, respectivamente, fallecieron durante el período de tratamiento del estudio (desde la primera hasta la última dosis del fármaco del estudio). En el 5,6% frente al 6,8% de los pacientes, respectivamente, el fallecimiento se produjo dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio. La causa más frecuente de fallecimiento tanto en el grupo de darolutamida como en el de placebo fue la progresión de la enfermedad (13,5 % frente al 18,6 %).

En general, el perfil de seguridad de darolutamida se considera manejable y no se identificaron nuevos problemas de seguridad. Además, su baja penetración en el sistema nervioso central se traduce en una menor incidencia de EA neurológicos como convulsiones, deterioro cognitivo, mareo o fatiga.

En la actualidad, el tratamiento del CPHSm va más allá de la TPA sola. Según las distintas guías sobre CP se desaconseja el uso de TPA en monoterapia para el tratamiento de CPHSm, a menos que existan contraindicaciones claras para la terapia combinada, considerando las distintas guías la combinación de TPA con un antiandrógeno de nueva generación

el estándar de tratamiento. Las opciones de intensificación del tratamiento incluyen la doble terapia de TPA con un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos, como abiraterona, apalutamida, darolutamida o enzalutamida, o la triple terapia de TPA con docetaxel y uno de los siguientes inhibidores androgénicos, darolutamida o abiraterona (este último en pacientes con enfermedad de novo) (22,23,26).

Docetaxel (27) es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización. Está indicado en pacientes adultos con CPHSm en combinación con TPA con o sin prednisona/prednisolona y la eficacia en CPHSm se estudió por medio de los estudios STAMPEDE y CHAARTED. 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) (28). 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) (29). 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 este contexto, los resultados obtenidos con la combinación de docetaxel + TPA deben interpretarse a la luz de la evidencia más reciente. La incorporación de un inhibidor de la vía del receptor androgénico a este esquema (terapia triple) ha demostrado un beneficio adicional en SG en dos ensayos fase III, tanto con darolutamida (en el conjunto de pacientes con CPHSm) como con abiraterona (en pacientes con enfermedad de novo), lo que sitúa al doblete TPA + docetaxel como una estrategia potencialmente subóptima en pacientes candidatos a intensificación terapéutica.

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 (30), en base a los resultados del ensayo ARASENS (31), 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. Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento, la mediana de edad fue de 67 años, el 54 % raza caucásica y la mayoría de los pacientes tenía una puntuación Gleason de 8 o más (78 %). El 71 % de pacientes tenía una puntuación ECOG de 0 y un 29 % ECOG de 1, además el 86 % presentaba enfermedad de novo con una muy baja representación de enfermedad recurrente (12,9 %), además no hubo pacientes con metástasis cerebrales por lo que se desconoce el beneficio en estos pacientes. 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.

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 a 0,801; p < 0,0001). La SG a 4 años fue del 62,7 % (IC 95 %: 58,7 a 66,7) en el brazo de darolutamida y del 50,4% (IC 95 %: 46,3 a 54,6) en el brazo placebo (31,32).

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 (31).

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 EA, si bien, se considera un tratamiento manejable y bien tolerado, sin diferencias importantes respecto al grupo de control. Se comunicaron EA en el 99,5 % vs. 98,9 % en el brazo de darolutamida + docetaxel + TPA y de placebo + docetaxel + TPA, respectivamente, EA de grado ≥ 3 en el 70,2 % vs. 67,5 % y EA graves en el 44,8 % vs. 42,3 %, y los EA de grado 5 se notificaron en el 4,1 % vs. 4,0 %, respectivamente. La neutropenia febril fue el EA 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 EA grave que ocurrió en ≥ 1 % de los pacientes (2,8 % vs. 1,5%). La mayoría de los EA 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. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por EA 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 EA de grado 3 (31).

Los EA 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.

Abiraterona (33) es un inhibidor selectivo de la enzima 17α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que junto con prednisona o prednisolona y en combinación con TPA está indicado para el tratamiento en hombres adultos del CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo. Esta indicación se autorizó principalmente en base al estudio LATITUDE (34,35), EC de fase 3, aleatorizado 1:1 (n = 1199), doble ciego y controlado con placebo. Comparó abiraterona junto con dosis bajas de prednisona y TPA con TPA en monoterapia.

Los pacientes debían diagnosticados de novo, con metástasis documentada y al menos cumplir dos de los tres criterios siguientes, tener una puntuación Gleason ≥ 8 , presencia de ≥ 3 lesiones en la gammagrafía ósea o la presencia de metástasis visceral medible en tomografía computarizada o resonancia magnética. La mediana de edad de los pacientes incluidos era de 67 años y la mayoría de los pacientes tratados con acetato de abiraterona por grupo racial fueron caucásicos (n = 832; 69,4 %). El estado funcional ECOG era de 0 ó 1 en el 97 % de los pacientes y se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la NYHA.

LATITUDE 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; IC 95 %: 0,51 a 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. 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. El análisis final de SG mostro un HR de 0,66 (IC 95 %: 0,56 a 0,78). 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 a 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 (34).

El estudio STAMPEDE-G (36) también analizó la eficacia de abiraterona en combinación con TPA. El estudio STAMPEDE (36,37) (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 (34). 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 a 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 a 1,65), pero en SLP se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de abiraterona ($HR = 0,65$; IC 95 %: 0,48 a 0,88) (38). 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.

Ambos estudios, STAMPEDE (brazo G) (36) y LATITUDE de fase III (35) 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. 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.

En cuanto a la seguridad abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los estudios Fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18% frente al 8%; hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente y los EA de grado 3 y 4 se observó hipopotasemia en el 6% frente al 1%, hipertensión arterial en el 7% frente al 5%, y retención de líquidos (edema periférico) en el 1% frente al 1% de los pacientes, respectivamente (33).

En el estudio PEACE-1, ensayo fase III multirrama, aleatorizado (1:1:1:1), 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 (39). 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 con un HR = 0,75 (IC 95,1 %: 0,59 a 0,95; $p = 0,017$) y una SLPr con un HR = 0,50 (IC 99,9 %: 0,34 a 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 + TPA vs. 3,47 años con docetaxel + TPA (HR = 0,72; IC 95,1 %: 0,55 a 0,95; $p = 0,019$), 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 a 1,39) (41). En relación al perfil de seguridad, se comunicaron acontecimientos adversos de grado ≥ 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.

Enzalutamida (40) es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico indicado en combinación con la TPA para el tratamiento de hombres adultos con CPHSm. Esta indicación se autorizó principalmente en base al estudio ARCHES de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de enzalutamida + TPA. El estudio mostró una mejora en la SLPr con una mediana no alcanzada en ninguno de los brazos, pero con un HR de 0,39 (IC 95 %: 0,30 a 0,50; $p < 0,0001$) (41–43). 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 (43). 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 (43). Recientemente se han publicado los datos actualizados de SG del estudio ARCHES con un seguimiento a 5 años, donde se observa que un 66 % de los pacientes tratados con enzalutamida continúan vivos frente a un 53 % en el brazo placebo, con un HR de 0,70 (IC 95 %: 0,58 a 0,85) con medianas de SG no alcanzadas y una mediana de seguimiento 61,4 meses (44).

El estudio ENZAMET (45), EC 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, 0,70; IC 95 %: 0,58 a 0,84; $p = 0,0001$) con una supervivencia global a 5 años del 57 % (0,53-0,61) en el grupo control y del 67 % (0,63-0,70) en el grupo de enzalutamida (46). 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 (47).

Apalutamida (48) es un inhibidor selectivo del receptor androgénico indicado en hombres adultos para el tratamiento del CPHSm en combinación con TPA. En el estudio TITAN (20,49) (estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo (1:1), doble ciego que incluyó a 1.052 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 a 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 a 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 un HR de 0,65 (IC 95 %: 0,53 a 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 brazo de apalutamida y fue de 52,2 meses en el brazo placebo. El HR final fue similar al obtenido en el análisis primario de TITAN, a pesar de la tasa de cruce de casi el 40 % del brazo placebo a apalutamida. Después de completar el crossover preespecificado, el beneficio de SG mejoró, con un HR de 0,52 (IC 95 %: 0,2 a 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 EA más frecuentes informados en este estudio (≥ 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 EA 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 hipercalcemia (20).

Shore et al. (50) realizaron un network meta-analysis ajustado por población, patrocinado por la compañía titular de darolutamida, para comparar la eficacia de diferentes tratamientos en el CPHSm, utilizando un diseño que combina datos individuales de pacientes y datos agregados de ensayos clínicos. En concreto, se emplearon los datos individuales del ensayo ARASENS (darolutamida + docetaxel + TPA) junto con datos agregados obtenidos mediante una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, aplicando dos métodos estadísticos avanzados para corregir desequilibrios poblacionales entre estudios: multilevel network meta-regression (ML-NMR), que ajusta por características basales de los pacientes, y network meta-interpolation (NMI), que utiliza información de subgrupos. El análisis incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados relevantes en este contexto terapéutico, entre ellos estudios clave como ARASENS, LATITUDE, ARCHES, ENZAMET, TITAN, STAMPEDE y PEACE-1, evaluando estrategias como TPA sola, TPA combinada con nuevos inhibidores del receptor androgénico o con quimioterapia, y terapias triples. Sin embargo, ARANOTE (darolutamida + TPA) no fue incluido debido a que tenía un seguimiento mediano significativamente más corto, lo que podía introducir sesgo en las comparaciones de supervivencia. Además presenta limitaciones, las definiciones de SLP no fueron homogéneas entre los EC incluidos (heterogeneidad clínica) y no fue posible ajustar por todos los potenciales modificadores del efecto, lo que puede dar lugar a sesgo residual en las estimaciones.

Los resultados mostraron que la terapia triple con darolutamida + docetaxel + TPA presentaba una ventaja en SG frente a múltiples estrategias terapéuticas utilizadas en el CPHSm. Tras el ajuste por diferencias poblacionales mediante los modelos ML-NMR y NMI, esta combinación mostró un riesgo de muerte menor en comparación con TPA sola, TPA + docetaxel, y también frente a las combinaciones con inhibidores del eje androgénico como TPA + abiraterona, TPA + enzalutamida y TPA + apalutamida, así como frente a la terapia triple TPA + docetaxel + abiraterona evaluada en otros ensayos. Además, en el análisis de SLP, la terapia triple con darolutamida también mostró resultados favorables frente a varias de estas estrategias, con estimaciones que indicaban una reducción del riesgo de progresión o muerte. Además, cuando se compararon entre sí las combinaciones dobles con inhibidores del receptor androgénico (abiraterona, enzalutamida o apalutamida), el análisis no mostró diferencias claras o consistentes de eficacia entre ellas, lo que sugiere que su beneficio clínico es relativamente similar cuando se administran junto a TPA. En conjunto, los hallazgos sugieren que la incorporación de darolutamida al esquema estándar de TPA + docetaxel podría proporcionar un gran beneficio terapéutico disponible actualmente en CPHSm, reforzando la evidencia procedente del ensayo ARASENS y apoyando el papel de la terapia triple como estrategia particularmente eficaz en pacientes candidatos a quimioterapia.

En el CPHSm el tratamiento actual se basa en la intensificación de la TPA mediante combinaciones en doble o triple terapia, incluyendo como opciones los inhibidores del receptor androgénico como abiraterona, enzalutamida, apalutamida y darolutamida, así como la quimioterapia con docetaxel.

En este contexto, las combinaciones en doble terapia con inhibidores del receptor androgénico han demostrado beneficios consistentes y estadísticamente significativos en SG, con perfiles de eficacia globalmente similares entre sí y mejor tolerabilidad al evitar la quimioterapia, lo que las convierte en opciones altamente aplicables, especialmente en pacientes frágiles o con comorbilidades relevantes. Actualmente, se carece de estudios comparativos entre las diferentes opciones (apalutamida, enzalutamida, abiraterona o darolutamida combinados con TPA), sin embargo, la evidencia disponible no es homogénea, apalutamida, enzalutamida y abiraterona cuentan con datos maduros de SG estadísticamente significativos en sus respectivos estudios pivotaes, mientras que darolutamida en doblete solo ha demostrado beneficio en SLP con datos de SG no significativos. Con respecto a la evidencia de la triple terapia, tanto abiraterona (no indicación autorizada) como darolutamida cuentan con resultados maduros y estadísticamente significativos en SG cuando se combinan con TPA y docetaxel (PEACE-1 y ARASENS), consolidando la triple terapia como tratamiento para aquellos pacientes con alto volumen y alto riesgo de enfermedad y buen estado funcional. No obstante, este beneficio se asocia a una mayor toxicidad derivada fundamentalmente de la quimioterapia, lo que limita su uso a pacientes con buen estado funcional. Darolutamida presenta un perfil de seguridad favorable, con menor penetración en el sistema nervioso central y menor riesgo de efectos neurológicos respecto a otros inhibidores del receptor androgénico, aunque su evidencia más robusta se basa en su uso en terapia triple, mientras que en doblete los datos finales de SG no son estadísticamente significativos y el comparador utilizado no refleja la práctica clínica actual. Teniendo en cuenta esto, pero ante la falta de comparaciones directas, 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.

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 + TPA (30)	Darolutamida + docetaxel + TPA (30)	Apalutamida + TPA (48)	Enzalutamida + TPA (40)	Docetaxel + TPA (27)	Abiraterona + TPA (33)	ANÁLOGOS LHRH (leuporelina, goserelina, triptorelina)	ANTAGONISTAS LHRH (degarelix)
Presentación	Nubeqa® (darolutamida): comprimidos recubiertos con película de 300 mg	Nubeqa® (darolutamida): comprimidos recubiertos con película de 300 mg Docetaxel: concentrado para solución para perfusión TPA*	Erleada® (apalutamida): comprimidos recubiertos con película 60 mg TPA*	Xtandi® (enzalutamida): comprimidos recubierto con película 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.
Posología	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	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 ² 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 ² cada 21 días (6 ciclos) TPA*	Abiraterona: 1 g/24 h TPA* con 5 mg de prednisona o prednisolona al día	Leuporelina 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
Indicación aprobada en FT o no	En hombres adultos con: - cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)	En hombres adultos con: - CPHSm en combinación con docetaxel y TPA.	En hombres adultos con: - CPHSm en combinación con la TPA*	En hombres adultos con: - CPHSm en combinación con TPA.	En combinación con TPA con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el	En hombres adultos con: -CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo en	Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente y en el tratamiento del cáncer de próstata	Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente

	en combinación con TPA				tratamiento de pacientes con CPHSm	combinación con TPA.	localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormono-dependiente en combinación con radioterapia.	
Efectos adversos	Fatiga/trastornos asténicos, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la ALT y AST, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, erupción y dolor en las extremidades.	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, disminución del apetito, neutropenia, diarrea, trombocitopenia, tos, leucopenia y cefalea	Astenia, dolores articulares, fracturas óseas, erupciones cutáneas, pérdida de peso, crisis epilépticas	Astenia, fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia	Infecciones, neutropenia, neuropatías, estomatitis, diarreas, náuseas y vómitos, astenia y anemia.	Retención de líquidos con edemas, hipopotasemia, hipertensión arterial, diarrea e infección urinaria	Sofocos, malestar general, náuseas, cansancio, reacción en el lugar de la inyección, disminución de densidad mineral ósea, ginecomastia, disminución de la libido.	Efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona como sofocos, fatiga, aumento de peso, ginecomastia, disfunción eréctil.
Utilización de recursos	Darolutamida: dispensación hospitalaria	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
Conveniencia**	Darolutamida: administración oral (comprimido entero con alimentos).	Darolutamida: administración oral (comprimido entero con alimentos). Docetaxel: administración intravenosa	Administración oral Puede administrarse con o sin alimentos. Se puede disolver en agua sin gas y después mezclar con una de las	Administración oral (comprimido entero) Puede administrarse con o sin alimentos.	Docetaxel se administra por vía intravenosa	Administración oral (1h antes o 2h después de tomar cualquier alimento)	Administración subcutánea o intramuscular	Administración subcutánea

			siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana o yogur bebible.					
--	--	--	--	--	--	--	--	--

* 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 privación 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.

4.- Conclusión

Darolutamida en combinación con TPA está indicado para el tratamiento de cáncer de próstata hormonosensible metastásico. La eficacia y seguridad se evaluaron principalmente en el estudio ARANOTE de fase 3, doble ciego y multicéntrico controlado por placebo.

Con respecto a la eficacia de darolutamida, se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable principal (SLPr) con un HR = 0,541 (IC 95 %: 0,413 a 0,707; $p < 0,0001$). La variable secundaria clave evaluada fue la SG, donde los resultados no fueron estadísticamente significativos con un HR = 0,776 (IC 95 %: 0,577 a 1,045; p unilateral = 0,0473). El resto de variables secundarias fueron descriptivas debido al análisis jerarquizado y mostraron una tendencia general a favor del brazo de darolutamida con respecto al brazo placebo.

Con respecto a la seguridad, la proporción general de eventos adversos fue muy parecida y elevada en ambos brazos, con un 91 % de EA en el brazo darolutamida y un 90,1 % en el brazo placebo, siendo la mayoría de grado 1 o 2. Los EA más comunes notificados para el brazo de darolutamida fueron artralgia (12,4 %), anemia (12,4 %), infección urinaria (11,7 %), dolor de espalda (9,7 %), sofocos (9,7 %), estreñimiento (8,5 %), hipertensión (8,5 %), dolor en extremidades (8,5 %) y fatiga (5,6 %). En general, el perfil de seguridad de darolutamida se considera manejable y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

En el CPHSm el tratamiento actual se basa en la intensificación de la TPA mediante combinaciones en doble o triple terapia, incluyendo como opciones los inhibidores del receptor androgénico como abiraterona, enzalutamida, apalutamida y darolutamida, así como la quimioterapia con docetaxel. Actualmente, se carece de estudios comparativos entre las diferentes opciones terapéuticas (inhibidores del receptor androgénico combinados con TPA y, darolutamida o abiraterona en combinación con docetaxel y TPA), lo que impide establecer una preferencia clara entre ellos desde un punto de vista clínico. Para aquellos pacientes con alto volumen de enfermedad, de alto riesgo, con buen estado funcional y candidatos a quimioterapia, el tratamiento con triple terapia (darolutamida o abiraterona + docetaxel + TPA) será la opción preferente. Con respecto a la doble terapia, todas son opciones de tratamiento teniendo en cuenta la evidencia disponible, apalutamida, enzalutamida y abiraterona cuentan con datos maduros de SG estadísticamente significativos en sus respectivos estudios pivotaes, mientras que darolutamida en doblete ha demostrado beneficio en SLPr con datos de SG no significativos. 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.

5.- 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, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), la Asociación Española de Urología (AEU), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Nacional de Cáncer de Próstata (ANCAP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. WHO. Global Cancer Observatory [Internet]. 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. WHO. Global Cancer Statistics 2022:GLOBOCAN Estimates and Mortality Prostate Cancer [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=population&group_populations=0&types=0_1&sort_by=value1&cancers=27&populations=905_906_910_911_912_913_914_915_916_920_921_922_923_924_925_926_927_928_931_954_957&nb_items=-1
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2026. Disponible en: https://seom.org/images/Las_Cifras_del_Cancer_en_Espanya_2026.pdf
4. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci. septiembre de 2020;8(3):28.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. enero de 2022;72(1):7-33.
6. González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. mayo de 2021;23(5):969-79.
7. SEOM. Informe de evaluación de apalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico hormonossensible. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos>
8. 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 Off J Eur Soc Med Oncol. septiembre de 2020;31(9):1119-34.
9. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primer. 4 de febrero de 2021;7(1):9.
10. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. marzo de 2018;25(3):220-31.
11. SEOM. Enzalutamida en combinación con terapia de privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonossensible metastásico (CPHSm). 2022.
12. SEOM. Cáncer de próstata metastásico. [Internet]. 2026. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata>
13. Chang AJ, Autio KA, Roach M, Scher HI. High-risk prostate cancer—classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol. junio de 2014;11(6):308-23.
14. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. octubre de 2023;21(10):1067-96.
15. 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. 20 de agosto de 2015;373(8):737-46.
16. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 27 de julio de 2017;377(4):352-60.
17. 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). The Prostate. septiembre de 2018;78(12):889-95.
18. Patrikidou A, Lorient Y, Eymard JC, Albiges L, Massard C, Ileana E, et al. Who dies from prostate cancer? Prostate Cancer Prostatic Dis. diciembre de 2014;17(4):348-52.

19. 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*. febrero de 2016;40(2):244-52.
20. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Erleada® [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/erleadah-c-4452-ii-0001-epar-assessment-reportvariation_en-0.pdf.
21. Fizazi K, Gillessen S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. junio de 2023;34(6):557-63.
22. Spratt DE, Srinivas S, Adra N, Ahmed B, An Y, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 3.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. noviembre de 2025;23(11):469-93.
23. P. Cornford et al. EEAU - EANM - ESTRO ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2026; Disponible en: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2026_2026-03-14-104356_ixav.pdf
24. EMA. European Public Assessment Report: Nubeqa [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-004790-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf
25. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de diciembre de 2024;42(36):4271-81.
26. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia☆. *Ann Oncol*. 1 de septiembre de 2024;35(9):762-8.
27. EMA. Ficha técnica: Docetaxel [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_es.pdf
28. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 de diciembre de 2019;30(12):1992-2003.
29. 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 CHARTED Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de abril de 2018;36(11):1080-7.
30. EMA. Ficha técnica: Nubeqa [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_es.pdf
31. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) de Nubeqa® (darolutamida). Procedimiento N° EMEA/H/C/004790/II/0009. [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-4790-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf
32. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 24 de marzo de 2022;386(12):1132-42.
33. EMA. Ficha Técnica: Zytiga® [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf
34. EMA. European Public Assessment Report: Zytiga® [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf

35. 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.* mayo de 2019;20(5):686-700.
36. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. 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 Lond Engl.* 19 de marzo de 2016;387(10024):1163-77.
37. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 27 de julio de 2017;377(4):338-51.
38. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 de mayo de 2018;29(5):1235-48.
39. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, 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 × 2 factorial design. *Lancet Lond Engl.* 30 de abril de 2022;399(10336):1695-707.
40. EMA. Ficha técnica: Xtandi® (enzalutamida) [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf
41. EMA. European Public Assessment Report: Xtandi® [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
42. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de noviembre de 2019;37(32):2974-86.
43. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de mayo de 2022;40(15):1616-22.
44. Armstrong AJ, Petrylak DP, Shore ND, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, et al. ARCHES 5-year Survival with Enzalutamide Plus Androgen-deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients. *Eur Urol.* 2 de febrero de 2026;S0302-2838(25)04876-6.
45. 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.* abril de 2023;24(4):323-34.
46. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11 de julio de 2019;381(2):121-31.
47. Slovin S, Clark W, Carles J, Krivoschik A, Park JW, Wang F, et al. Seizure Rates in Enzalutamide-Treated Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Risk of Seizure: The UPWARD Study. *JAMA Oncol.* 1 de mayo de 2018;4(5):702-6.
48. EMA. Ficha técnica: Erleada® (apalutamida) [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf
49. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de julio de 2021;39(20):2294-303.
50. Shore N, Morgans AK, Paracha N, Thom H, Keeney E, Orishaba P, et al. Population-adjusted network meta-analyses provide new insights into the efficacy of treatment alternatives for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *J Comp Eff Res.* febrero de 2026;15(2):e250100.