INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-483/V1/03112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de niraparib/abiraterona (Akeega®) en combinación con prednisona o prednisolona está indicado en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas)

Fecha de publicación: 03 de noviembre 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 3
3.- Discusión 3
4.- Conclusión 14
5.- Grupo de expertos 16
6.- Referencias 17

1.- Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el segundo tumor maligno 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).

Se ha observado un incremento del CP en estadio avanzado del 3,9 % al 8,2 % en la última década (población EEUU; registros SEER) (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). El pronóstico del cáncer de próstata metastásico ha mejorado en gran medida con la incorporación de nuevas estrategias de tratamiento en los últimos años.

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 niveles de testosterona en rango de

castración, la enfermedad sigue avanzado bien bioquímicamente o por la aparición de nuevas lesiones tumorales, fase de resistencia a la castración (9) que es la fase final y letal de la enfermedad (10). En este estadio el tumor continúa progresando a pesar de los niveles bajos de testosterona. Entre los pacientes con CP hormonosensible metastásico (CPHSm) la proporción que presenta alteraciones deletéreas en genes de reparación por recombinación homóloga (HRR) alcanza hasta el 28,6 %, de los cuales un 12,4 % corresponden a mutaciones en BRCA y un 16,2 % a otras alteraciones HRR no BRCA (11). Los genes BRCA1 y BRCA2 son los mejor caracterizados dentro de HRR, y sus mutaciones se asocian a una enfermedad más agresiva y de progresión rápida, a una aparición más temprana de resistencia a los tratamientos estándar, y a una supervivencia más baja en pacientes con cáncer de próstata metastásico (12). Es decir, es una población de alto riesgo biológico y clínico, que supone una necesidad médica no cubierta (11).

El CP se considera hormonosensible si, no estando expuesto a terapia de deprivación androgénica (TDA), se presentan niveles de andrógenos fisiológicos (> 50 ng/dL). El 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 (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) (19), estadio tumoral primario más avanzado, aumento del volumen de enfermedad metastásica, peor estado funcional y presencia de síntomas óseos o presencia de metástasis viscerales (20).

Los objetivos del tratamiento en la enfermedad metastásica son prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida. El tratamiento del CP avanzado se sustenta en la inhibición de la producción de testosterona mediante la supresión del eje andrógeno-receptor, mediante una TDA, 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 TDA 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. En esta fase, una pequeña proporción de pacientes pueden responder a una segunda línea de tratamiento hormonal.

En la actualidad, guías como la ESMO (21,22), NCCN (23) o la EAU (24) coinciden en que la TDA 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), el momento de aparición de la enfermedad metastásica (de *novo* vs. metacrónico), 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 TDA + 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 TDA más un inhibidor del eje androgénico como enzalutamida, apalutamida, abiraterona o darolutamida (terapias no dirigidas específicamente a pacientes con mutación en BRCA1/2). No obstante, en pacientes con mutaciones en BRCA1/2, estas

estrategias terapéuticas convencionales se consideran subóptimas, ya que la evidencia disponible sugiere que no aportan un beneficio en esta población de mal pronóstico. El estudio CAPTURE mostró que los pacientes con CPHSm y mutaciones BRCA (n = 69/556; 12,4 %) presentan resultados significativamente peores que los pacientes sin estas alteraciones, y esto es independiente del volumen tumoral. Además, los pacientes BRCA responden peor a los tratamientos convencionales, y no se observan diferencias relevantes entre los regímenes basados en docetaxel o en inhibidores de la vía del receptor androgénico (ARPi). Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de una necesidad médica no cubierta y respaldan el desarrollo de estrategias dirigidas específicamente a los tumores con alteraciones de BRCA (11). En el caso del presente informe, el tratamiento presentado es para pacientes con CPHSm con mutación en BRCA1/2, una combinación de niraparib, un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), y acetato de abiraterona, un inhibidor del CYP17, en combinación con prednisona y TDA. En este caso, niraparib/abiraterona presenta un enfoque terapéutico diferencial, dirigido a pacientes con alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga (HRR), especialmente BRCA1/2, población caracterizada con peor pronóstico y una biología tumoral más agresiva. 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.

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) Nº 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 05/03/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de Akeega® en combinación con prednisona o prednisolona indicado en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas), 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 Akeega® publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (12,25).

3.- Discusión

Los datos de niraparib/abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona con TDA se fundamentan en el estudio AMPLITUDE (NCT04497844: EudraCT Number: 2020-002209-25) (12,26,27), ensayo clínico (EC) de fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En total, 696 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir niraparib, abiraterona acetato, y prednisona (Nira+AAP) (n = 348) o placebo, abiraterona acetato y prednisona (PBO+AAP) (n = 348). De entre los criterios de inclusión los pacientes debían tener al menos una de las siguientes alteraciones genéticas germinales o somáticas perjudiciales de HRR (BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) y haber empezado con TDA al menos 14 días antes de la aleatorización.

La evaluación de los criterios principales de eficacia se realizó mediante un enfoque jerárquico gráfico, primero en el subgrupo BRCA (BRCA2 o BRCA1), después en el subgrupo efector de HRR (es decir, los efectores inmediatos de la reparación por recombinación homóloga [HRR] en las roturas de doble cadena del ADN; el subgrupo BRCA más BRIP1, PALB2, RAD51B y RAD54L) y, posteriormente, en toda la población por intención de tratar (el subgrupo efector de HRR más CDK12, CHEK2 y FANCA). La aleatorización se equilibró mediante el uso de bloques permutados aleatoriamente y se estratificó según tres factores, alteraciones en genes HRR (presencia de alteración en BRCA2 vs. presencia de alteración en CDK12 vs. todas las demás alteraciones patogénicas), uso previo de docetaxel (sí vs. no) y volumen de enfermedad en el momento del cribado/evaluación inicial (alto vs. bajo).

La población incluida en AMPLITUDE se caracteriza por ser una cohorte de pacientes con alto riesgo, con elevada carga tumoral y con enfermedad metastásica de novo. Las características basales de ambos brazos estaban equilibradas, la mediana de edad fue de 68 años, el 56 % presentaba mutaciones en BRCA1/2 y el 66 % pertenecía al subgrupo de

efectores HRR. Aproximadamente el 78 % tenía enfermedad de alto volumen, en torno al 75-80 % tenían una puntuación de Gleason > 7, aproximadamente el 86 % presentaba enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y la mayoría de los pacientes presentaban ECOG 0-1 (97 %).

Los resultados del estudio (fecha de corte 7/01/2025) demostraron una mejora estadísticamente significativa en el brazo experimental (Nira+AAP) en comparación con el brazo placebo (PBO+AAP) en la variable principal, es decir, en supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) evaluada por el investigador en pacientes del subgrupo BRCA, con medianas sin alcanzar para el brazo Nira+AAP (IC 95 %: 41,20 a no estimable [NE]) y de 25,99 meses (IC 95 %: 22,11 a 41,17) para el brazo PBO+APP con un Hazard Ratio (HR) de 0,515 (IC 95 %: 0,370 a 0,717; p < 0,0001).

La variable secundaria clave, tiempo hasta progresión sintomática (TSP por sus siglas en inglés) en población BRCA también alcanzó significación estadística y tuvo un HR = 0,444 (IC 95 %: 0,290 a 0,681; p = 0,0001), y en población ITT con un HR= 0,50 (IC 95 %: 0,36–0,69; p < 0,0001).

En cuanto a la supervivencia global (SG), los resultados fueron descriptivos o exploratorios (análisis jerarquizado) y no alcanzaron significación estadística. En el primer análisis intermedio (IA1), el HR fue de 0,750 (IC 95 %: 0,509 a 1,106; p = 0,1454), la mediana no se había alcanzado en ninguno de los brazos y el seguimiento mediano fue de 30,7 meses. En el segundo análisis intermedio (IA2) de SG a fecha 3/10/2025 el HR fue de 0,80 (IC 95 %: 0,58 a 1,11; p nominal) no alcanzando significación estadística. Los resultados de SG son coherentes con una tendencia favorable, pero actualmente insuficientes para establecer conclusiones firmes, siendo necesario un seguimiento más prolongado y análisis finales maduros para determinar el verdadero impacto del tratamiento en SG.

El resto de variables secundarias se analizan de forma descriptiva debido a la jerarquía estadística. Se observó una tendencia general consistente a favor del brazo experimental, incluyendo tiempo a terapia posterior, con un HR = 0,47 (IC 95 %: 0,33 a 0,66; p < 0,0001), supervivencia libre de progresión tras terapia subsecuente (SLP2) con un HR = 0,59 (IC 95 %: 0,41 a 0,83; p = 0,002) y tiempo a progresión de PSA con un HR = 0,41 (IC 95 %: 0,29 a 0,59; p < 0,0001). La tasa de respuesta objetiva fue similar entre los brazos (RR = 1,035; IC 95 %: 0,851 a 1,258; p = 0,731), aunque la duración de respuesta fue mayor con niraparib (HR = 0,55; IC 95 %: 0,35 a 0,86).

En conjunto, el estudio AMPLITUDE demuestra que la adición de niraparib a abiraterona y prednisona mejora significativamente la SLPr y retrasa la TPS en pacientes con CPHSm y alteraciones HRR, con un beneficio especialmente marcado en pacientes con mutaciones BRCA. Sin embargo, los datos de SG son aún inmaduros y no estadísticamente significativos, y el resto de variables secundarias se consideran descriptivas, aunque apoyan el beneficio clínico observado.

Los principales datos de seguridad de niraparib/abiraterona se han obtenido del EC pivotal AMPLITUDE, en el que un total de 347 pacientes (191/347 BRCA) recibieron niraparib/abiraterona con prednisona. Además, se han combinado con los resultados del estudio MAGNITUDE (EC de fase 3, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo), en el que 212 pacientes recibieron niraparib/abiraterona con prednisona.

En el estudio AMPLITUDE, a fecha de corte de 7/01/2025, una mayor proporción de pacientes permanecían con el tratamiento en el brazo Nira+AAP (54,5 %) que en el brazo PBO+APP (43,7 %), sin embargo, una mayor proporción de pacientes discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos (EA) en el brazo Nira+AAP en comparación con el brazo PBO+APP (11 % vs. 6,9 %). La mediana de duración del tratamiento fue de 25,3 meses vs. 22,5 meses.

La proporción de pacientes que experimentaron algún EA fue muy parecida y elevada en ambos brazos, 99,7 % para el brazo Nira+APP y 98 % para el brazo PBO+APP. La proporción de EA de grado 3 o 4 fue del 75,2 % frente a 58,9 %; la proporción de EA graves fue de 39,2 % vs. 27,6 %; la proporción de EA de grado 3 o 4 causalmente relacionados fue de 55,6 % frente a 30,2 %; y la proporción de EA graves causalmente relacionados fue de 12,7 % frente a 3,2 %.

Los EA más frecuentes en la población BRCA para el brazo Nira+APP fueron anemia (53,9 %), hipertensión (46,6 %), estreñimiento (40,3 %), fatiga (28,8 %), náuseas (28,8 %), hipopotasemia (26,2 %), sofocos (20,4 %), neutropenia (20,4 %), trombocitopenia (19,4 %), artralgia (19,4 %), edema periférico (17,3 %), vómitos (16,2 %), leucopenia (16,2 %), diarrea (15,2 %), linfopenia (14,1 %) y astenia (13,1 %). Para el brazo PBO+APP, los EA más frecuentes fueron hipertensión (32,1 %), anemia (25,5 %), dolor de espalda (23,5 %), artralgia (21,9 %), hipopotasemia (17,3 %), fatiga (17,3 %), estreñimiento (16,8 %), náuseas (16,3 %), dolor en las extremidades (13,8 %), diarrea (11,7 %), edema periférico (11,2 %), sofocos (10,7 %) y astenia (10,2 %).

Los EA graves más frecuentes en toda la población del estudio fueron infecciones e infestaciones (8,3 %), trastornos renales y urinarios (5,2 %), trastornos cardiacos (4,3 %), trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conectivos (4 %) y trastornos del sistema nervioso (3,7 %). En el brazo placebo los EA graves más frecuentes fueron infecciones e infestaciones (13,5 %), anemia (5,8 %) y trastornos cardiacos (5,2 %).

Solo 1 paciente (0,3 %) del estudio del brazo Nira+APP experimentó un EA emergente del tratamiento que provocó su muerte y que el investigador consideró relacionado con el tratamiento (muerte súbita) y presentaba múltiples factores de riesgo (por ejemplo, antecedentes médicos cardíacos, incluido un infarto de miocardio previo).

Los EA de especial interés en el estudio AMPLITUDE estaban dominados por la toxicidad hematológica asociada a niraparib y por los efectos mineralocorticoides/cardiovasculares de abiraterona. En concreto, se observa una alta incidencia de anemia, neutropenia y trombocitopenia, con un número relevante de EA de grado ≥ 3 (especialmente anemia), generalmente de aparición temprana y manejables mediante modificaciones de dosis y monitorización. Además, surgen eventos cardiovasculares como hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, coherentes con el mecanismo de abiraterona y controlables con tratamiento concomitante y seguimiento clínico. También se identificaron eventos raros pero graves como síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), de baja incidencia, pero clínicamente relevantes, que requirieron suspensión del tratamiento. Estos EA son consistentes con los perfiles de seguridad ya conocidos de los distintos principios activos, es decir, no existen riesgos emergentes inesperados y aunque la toxicidad hematológica constituye un factor limitante, es predecible y manejable con la monitorización adecuada.

El perfil de seguridad de niraparib/abiraterona, considerando conjuntamente los estudios AMPLITUDE (mHSPC) y MAGNITUDE (mCRPC), se considera consistente, bien caracterizado y predecible, sin la identificación de señales nuevas relevantes. En conjunto, el perfil de seguridad de niraparib/abiraterona es coherente con los mecanismos de acción de sus principios activos, compatibles con la práctica clínica, que, aunque sea necesario una monitorización estrecha (especialmente hematológica), es predecible y clínicamente manejable, si bien la diferencia en EA de grado ≥ 3 (75,2% vs. 58,9%) y EA graves (39,2% vs. 27,6%) respecto al brazo control representa una carga de toxicidad relevante y superior a la observada con otras terapias de doblete aprobadas en CPHSm, lo que debe considerarse en la selección individualizada del paciente, especialmente el mayor riesgo de toxicidad hematológica.

En la actualidad, el tratamiento del CPHSm según las distintas guías sobre CP se desaconseja el uso de TDA en monoterapia para el tratamiento de CPHSm, a menos que existan contraindicaciones claras para la terapia combinada, considerando las distintas guías la combinación de TDA con un antiandrógeno de nueva generación el estándar de tratamiento. Las opciones de intensificación del tratamiento incluyen la doble terapia de TDA con un inhibidor de la vía del receptor de andrógenos , como abiraterona, apalutamida, darolutamida o enzalutamida, o la triple terapia de TDA con docetaxel y uno de los siguientes inhibidores androgénicos, darolutamida o abiraterona (este último en pacientes con enfermedad de novo y sin indicación en ficha técnica para triplete), aunque ninguno de estos son terapias dirigidas a pacientes con mutación BRCA (23,24). No obstante, estas recomendaciones terapéuticas se fundamentan en estudios realizados principalmente en poblaciones no seleccionadas biomolecularmente y, por tanto, su aplicabilidad al subgrupo de pacientes con mutaciones en BRCA1/2 es incierta. La evidencia procedente del estudio CAPTURE indica que los pacientes con CPHSm portadores de alteraciones en BRCA presentan un pronóstico significativamente peor que los pacientes sin estas alteraciones, independientemente de la estrategia de intensificación empleada y del

volumen tumoral (11). La guía ESMO 2026 recientemente publicada recomienda el testeo germinal y somático en todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico desde el momento del diagnóstico, dada su relevancia tanto pronóstica como predictiva. La identificación precoz de alteraciones en BRCA1/2 es esencial para garantizar el acceso a estas terapias en fases más tempranas de la enfermedad (22).

Abiraterona (28) es un inhibidor selectivo de la enzima 17α-hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que junto con prednisona o prednisolona y en combinación con TDA 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 (29,30), EC de fase 3, aleatorizado 1:1 (n = 1199), doble ciego y controlado con placebo. Comparó abiraterona junto con dosis bajas de prednisona y TDA con TDA en monoterapia. Los pacientes debían ser 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 cardiaca de Clase II-IV de la NYHA.

LATITUDE mostró que agregar abiraterona con prednisona a la TDA mejoraba la SLPr y la SG respecto a la TDA sola. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de abiraterona + TDA y fue de 34,7 meses en el grupo placebo + TDA (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 + TDA, 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 + TDA. 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 (29).

El estudio STAMPEDE-G (31) también analizó la eficacia de abiraterona en combinación con TDA. El estudio STAMPEDE (31,32) (estudio multirrama, multiestadio) pretendía probar si añadir tratamientos adicionales a la TDA 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 TDA (brazo G) o TDA solo hasta la progresión (29). La SG a 3 años fue superior para el tratamiento abiraterona y TDA con un 83 % de pacientes vivos vs. un 75 % para la rama de TDA solo (HR = 0,63; IC 95 %: 0,52 a 0,76; p < 0,001).

La única evaluación disponible de la combinación de abiraterona + TDA, en comparación con combinación docetaxel + TDA, 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) (33). 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) (31) y LATITUDE de fase III (30) mostraron que la adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la TDA fue efectiva para prolongar la SG y la SLPr frente a la monoterapia con TDA 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.

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 (28).

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, TDA continua durante el estudio, TDA < 3 meses previos, se evaluó la combinación de TDA + abiraterona + radioterapia (RDT) frente a TDA + abiraterona frente a TDA + RDT frente a TDA (34). La combinación de abiraterona y prednisona con docetaxel y TDA 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 en SLPr con un HR = 0,50 (IC 99,9 %: 0,34 a 0,71; p < 0,0001), frente a TDA + 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 + TDA vs. 3,47 años con docetaxel + TDA (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 TDA y en el 52 % del brazo de docetaxel y TDA; la hipertensión fue el EA más frecuente (22 % y 13 %, respectivamente). La adición de abiraterona a la TDA y docetaxel no aumentó las tasas de neutropenia, neutropenia febril, fatiga o neuropatía, en comparación con la TDA y docetaxel, pero sí aumentaron las reacciones adversas de grado 3, con hipertensión y hepatotoxicidad.

Enzalutamida (35) es un inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico indicado en combinación con la TDA para el tratamiento de hombres adultos con CPHSm. Esta indicación se autorizó principalmente en base el estudio ARCHES de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de enzalutamida + TDA. 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) (35,37,38). 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 (38). 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 (39).

El perfil de seguridad de enzalutamida en combinación con la TDA 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 (≥ 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 (40).

Apalutamida (41) es un inhibidor selectivo del receptor androgénico indicado en hombres adultos para el tratamiento del CPHSm en combinación con TDA. En el estudio TITAN (20,42) (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 hormonosensibles) 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 TDA, 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 TDA frente a la TDA 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 + TDA respecto al brazo de placebo + TDA (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 + TDA al brazo con apalutamida + TDA. 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 ≤ 1,5 % de los pacientes llevaron a suspender el tratamiento y en ≤ 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 TDA que con TDA 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 (20).

Darolutamida (43) es un inhibidor del receptor androgénico indicado en hombres adultos para el tratamiento del CPHSm en combinación con TDA. La eficacia y seguridad se evaluó en el estudio ARANOTE (44,45), de fase III, doble ciego y multicéntrico, donde los pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir darolutamida + TDA (n = 446) o placebo + TDA (n = 223). 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 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.

Los resultados del estudio mostraron una mejora estadísticamente significativa en SLPr del brazo darolutamida + TDA con respecto a placebo + TDA con un HR de 0,541 (IC 95 %: 0,413 a 0,707; p < 0,0001). La SG fue la variable secundaria clave evaluada, donde los resultados no fueron estadísticamente significativos con un HR de 0,776 (IC 95 %: 0,577 a 1,045; p unilateral = 0,0473). Los resultados observados en el resto de variables secundarias se presentan de forma descriptiva, observándose una tendencia general a favor del brazo darolutamida + TDA en comparación con el brazo placebo en

variables como tiempo hasta el inicio de la terapia anticancerígena posterior (HR = 0,401 [IC 95 %: 0,288 a 0,558; p < 0,0001]), tiempo hasta cáncer de próstata resistente a castración (HR de 0,404 [IC 95 %: 0,321 a 0,508; p < 0,0001]), o tiempo hasta la progresión del PSA (HR de 0,306 [IC 95 %: 0,23 a 0,405; p < 0,0001]).

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.

La combinación de darolutamida con 6 ciclos de docetaxel y TDA ha sido autorizada en pacientes con CPHSm independientemente del volumen o riesgo de la enfermedad (43), en base a los resultados del ensayo ARASENS (46), que ha mostrado respecto a docetaxel en combinación con TDA mejorar la SG (variable principal) frente a un comparador activo (docetaxel + TDA), con una tasa de SG a 4 años del 62,7% vs. 50,4% (HR = 0,68; IC 95%: 0,57–0,80; p < 0,0001), 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 + TDA frente a placebo + docetaxel + TDA 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 TDA y de 48,9 meses en el brazo de placebo + docetaxel y TDA, 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 (46,47).

Todos los criterios de valoración secundarios de eficacia del estudio ARASENS mostraron resultados estadísticamente significativos a favor del brazo de darolutamida + docetaxel + TDA, 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 (46).

En lo que respecta al perfil de seguridad de darolutamida en combinación con docetaxel y TDA en CPHSm, los datos del ensayo pivotal fueron consistentes con los ya conocidos con darolutamida, docetaxel y TDA, 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 + TDA y de placebo + docetaxel + TDA, 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 (46).

En el CPHSm el tratamiento actual se basa en la intensificación de la TDA 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 SLPr y 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, no obstante, la extrapolación de estos beneficios a la población de pacientes con mutaciones en BRCA1/2 presenta importantes limitaciones. Actualmente, se carece de estudios comparativos entre las diferentes opciones (apalutamida, enzalutamida, abiraterona o darolutamida combinados con TDA), sin embargo, la evidencia disponible no es homogénea. Apalutamida, enzalutamida y abiraterona cuentan con datos maduros de SG estadísticamente significativos en sus respectivos estudios pivotales, si bien todos ellos comparados frente a placebo, es decir, no frente a comparador activo; mientras que darolutamida en doblete ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en SLPr con datos de SG no significativos también frente a TDA en monoterapia. En este escenario, niraparib/abiraterona introduce una estrategia diferenciada dirigida a pacientes con alteraciones HRR, especialmente BRCA1/2 evaluado en el EC pivotal frente a abiraterona (head-to-head), demostrando superioridad en la variable principal SLPr (HR = 0,63 en población global y HR = 0,52 en el subgrupo BRCA), así como en otras variables clínicas relevantes como el tiempo a progresión sintomática. No obstante, los datos de SG son hasta el momento inmaduros y no han alcanzado significación estadística en los análisis intermedios disponibles.

Desde el punto de vista de la seguridad, la adición de niraparib a abiraterona se asocia a un incremento relevante de la toxicidad respecto a abiraterona en monoterapia, especialmente a expensas de toxicidad hematológica (anemia, trombocitopenia y neutropenia), con mayor incidencia de eventos de grado ≥3, necesidad de transfusiones y modificaciones de dosis, manteniéndose además los efectos adversos propios de abiraterona (hipertensión, hipopotasemia). El resto de alternativas presentan perfiles diferenciados y bien caracterizados; abiraterona se asocia principalmente a efectos derivados del exceso mineralocorticoide como hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, además de hepatotoxicidad; enzalutamida presenta una mayor incidencia de eventos relacionados con el sistema nervioso central, como fatiga, deterioro cognitivo o, raramente, convulsiones; apalutamida se asocia con mayor frecuencia a toxicidad cutánea (*rash*), fatiga, pérdida de peso y riesgo de fracturas; y darolutamida se asocia con mayor frecuencia a hipertensión, fatiga o disminución del recuento de neutrófilos. En general, estos perfiles son manejables y bien conocidos en la práctica clínica, con una incidencia relativamente menor de toxicidad hematológica grave en comparación con inhibidores PARP.

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 TDA 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.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, y especialmente las diferencias en las poblaciones estudiadas, siendo niraparib/abiraterona un tratamiento evaluado en una población seleccionada por biomarcador, la ausencia de comparaciones directas y la falta de madurez en SG impiden establecer una superioridad frente a las alternativas disponibles. No obstante, los datos del estudio CAPTURE han demostrado que los pacientes con CPHSm y alteraciones

en BRCA1/2 presentan un peor pronóstico independientemente del tratamiento recibido, sin observarse un beneficio diferencial con las estrategias estándar, incluyendo dobletes con inhibidores del receptor androgénico o docetaxel. La combinación de darolutamida con docetaxel y TDA sería una opción que se puede considerar en pacientes con CPHSm candidatos a quimioterapia. Niraparib/abiraterona puede contemplarse en pacientes con mutaciones BRCA1/2 dentro de una estrategia de tratamiento dirigida. 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, las diferencias en regímenes posológicos, posibles interacciones y la estrategia global de tratamiento, incluyendo las opciones en fases posteriores de la enfermedad.

La elección terapéutica deberá considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad de cada opción de tratamiento, la biología del tumor, 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. Dado que la indicación está restringida a pacientes con mutaciones BRCA1/2 germinales y/o somáticas, se considera necesario garantizar la determinación molecular precoz de BRCA1/2 en los pacientes con CPHSm, idealmente desde el diagnóstico de enfermedad metastásica, mediante circuitos asistenciales que permitan disponer del resultado en un tiempo compatible con la toma de decisiones terapéuticas inicial.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento similares						
Nombre	**Niraparib/abiraterona + prednisona + TDA** (25)	**Darolutamida + TDA** (43)	**Darolutamida + docetaxel + TDA** (43)	**Apalutamida + TDA** (41)	**Enzalutamida + TDA** (36)	**Abiraterona + prednisona + TDA** (28)
Presentación	Akeega® (niraparib/abiraterona): comprimidos recubiertos con película 50 mg/500 mg y 100 mg/500 mg	Nubeqa® (darolutamida): comprimidos recubiertos con película de 300 mg	Nubeqa® (darolutamida): comprimidos recubiertos con película de 300 mg Docetaxel: concentrado para solución para perfusión	Erleada® (apalutamida): comprimidos recubiertos con película 240 mg	Xtandi® (enzalutamida): comprimidos recubierto con película 40 mg	Abiraterona: comprimidos 250 mg, comprimidos 500 mg
Posología y vía de administración	Akeega® (niraparib/abiraterona): dosis inicial recomendada de es de 200 mg/1000 mg por vía oral, cada 24h TDA con 5 mg de prednisona o prednisolona al día	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 TDA	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/m² 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. TDA	Erleada® (apalutamida): 240 mg en una sola dosis diaria TDA	Xtandi® (enzalutamida): 160 mg (cuatro comprimidos de 40 mg) en una sola dosis diaria TDA	Abiraterona: 1 g/24 h TDA con 5 mg de prednisona o prednisolona al día
Indicación aprobada en FT	En hombres adultos con: - cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas) en combinación con prednisona y TDA	En hombres adultos con: - cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con TDA	En hombres adultos con: - CPHSm en combinación con docetaxel y TDA.	En hombres adultos con: - CPHSm en combinación con TDA	En hombres adultos con - CPHSm en combinación con TDA.	En hombres adultos con: -CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con TDA.

Características diferenciales	Niraparib/abiraterona: dispensación hospitalaria Niraparib/abiraterona: administración oral (comprimido entero 1h antes o 2h después de tomar cualquier alimento)	Darolutamida: dispensación hospitalaria Darolutamida: administración oral (comprimido entero con alimentos).	Darolutamida: dispensación hospitalaria Docetaxel: administración intravenosa en hospital de día Darolutamida: administración oral (comprimido entero con alimentos). Docetaxel: administración intravenosa	Dispensación hospitalaria Administración oral: Puede administrarse con o sin alimentos. Se puede disolver en agua sin gas y después mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana o yogur bebible. Administración a través de sonda nasogástrica	Dispensación hospitalaria Administración oral (comprimido entero) Puede administrarse con o sin alimentos.	Dispensación hospitalaria Administración oral (1h antes o 2h después de tomar cualquier alimento)

4.- Conclusión

Niraparib/abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona está indicado en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) y con mutaciones en los genes BRCA1/2 (germinales y/o somáticas). La eficacia y seguridad de se evaluaron principalmente en el estudio AMPLITUDE de fase 3, multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Con respecto a la eficacia de niraparib/abiraterona, se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable principal supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) para el subgrupo BRCA, con un HR = 0,515 (IC 95 %: 0,370 a 0,717; p < 0,0001). La variable secundaria clave, tiempo hasta progresión sintomática (TSP) en población BRCA también alcanzó significación estadística y tuvo un HR = 0,444 (IC 95 %: 0,290 a 0,681; p = 0,0001). Sin embargo, los resultados de supervivencia global (SG) fueron descriptivos y no alcanzaron significación estadística, dando como resultado el primer análisis intermedie (IA1) un HR = 0,750 (IC 95 %: 0,509 a 1,106; p = 0,1454) y el segundo un HR = 0,80 (IC 95 %: 0,58 a 1,11; p nominal).

Con respecto a la seguridad, la proporción general de eventos adversos fue muy parecida y elevada en ambos brazos, 99,7 % para el brazo Nira+APP y 98 % para el brazo PBO+APP, la proporción de EA de grado 3 o 4 fue del 75,2 % frente a 58,9 % y la proporción de EA graves fue de 39,2 % vs. 27,6 %. Lo principales EA fueron las toxicidades hematológicas asociadas a niraparib (anemia, trombocitopenia y neutropenia) y los EA relacionados con el exceso mineralocorticoide debido a abiraterona (hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos y eventos cardiovasculares). En conjunto, el perfil de seguridad de niraparib/abiraterona es coherente con los mecanismos de acción de sus principios activos, compatibles con la práctica clínica, que, aunque sea necesario una monitorización estrecha (especialmente hematológica), es predecible y clínicamente manejable.

En el CPHSm el tratamiento actual se basa en la intensificación de la TDA 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 TDA y, darolutamida o abiraterona en combinación con docetaxel y TDA), 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 (sin indicación autorizada) + docetaxel + TDA) cuenta con resultados maduros y estadísticamente significativos en SG y se considera una opción para estos pacientes.

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 pivotales frente TDA en monoterapia, mientras que darolutamida en doblete ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en SLPr (variable principal) con datos de SG no significativos frente TDA en monoterapia. Niraparib/abiraterona (+ prednisona) ha demostrado beneficio estadísticamente significativo en SLPr frente a abiraterona (+ prednisona), aunque es necesario disponer de datos más maduros de SG para determinar el beneficio real en esta variable. Además, aunque niraparib/abiraterona sea específico para pacientes con mutación BRCA, actualmente no existen comparaciones directas ni evidencia comparativa robusta que permita establecer la superioridad de niraparib/abiraterona frente a otras estrategias de intensificación disponibles para este grupo de pacientes, si bien, hay que considerar que es la primera opción de tratamiento dirigida y clínicamente relevante para este tipo de pacientes. Por tanto, debido a la ausencia de comparaciones directas e indirectas, niraparib/abiraterona se considera una opción de tratamiento para aquellos pacientes con CPHSm con mutación en BRCA. La elección

terapéutica deberá considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad de cada opción de tratamiento, la biología del tumor, 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, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española de Urología (AEU), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y 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. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. enero de 2022;72(1):7-33.

5. 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.

6. SEOM. Informe de evaluación de apalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico hormonosensible. [Internet]. 2020. Disponible en: https://seom.org/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos

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 Off J Eur Soc Med Oncol. septiembre de 2020;31(9):1119-34.

8. 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.

9. 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.

10. SEOM. Enzalutamida en combinación con terapia de deprivación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). 2022.

11. Olmos D, Lorente D, Jambrina A, Tello-Velasco D, Ovejero-Sánchez M, Gonzalez-Ginel I, et al. BRCA1/2 and homologous recombination repair alterations in high- and low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prevalence and impact on outcomes. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. octubre de 2025;36(10):1190-202.

12. EMA. European Public Assessment Report: Akeega® (niraparib/abiraterone). Procedure No. EMA/VR/0000282377 [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/akeega-vr-0000282377-epar-assessment-report-variation_en.pdf

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, Rodriguez-Antolin 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, Loriot 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. Fizazi K, Attard G, Azad AA, Baciarello G, Beltran H, Bjartell A, et al. Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mayo de 2026;37(5):590-607.

23. 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.

24. P. Cornford (Chair), D. Tilki (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, D. Eberli, V. Fonteyne, G. Gandaglia, S. Gillessen, A.M. Henry, G.J.L.H. van Leenders, J. Oldenburg, I. van Oort, D.E. Oprea-Lager, M. Roberts, O. Rouvière, M. De Santis, I.G. Schoots, J. Stranne, T. Wiegel, Patient Advocates: E. Briers, B. Madsen, 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

25. EMA. Ficha Técnica: Akeega® (niraparib/abiraterone) [Internet]. 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/akeega-epar-product-information_es.pdf

26. Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Özgüroğlu M, et al. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med. diciembre de 2025;31(12):4109-18.

27. Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 may [citado 26 de mayo de 2026]. Report No.: NCT04497844. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04497844

28. EMA. Ficha Técnica: Zytiga® [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf

29. 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

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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

36. EMA. Ficha técnica: Xtandi® (enzalutamida) [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. Slovin S, Clark W, Carles J, Krivoshik 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.

41. EMA. Ficha técnica: Erleada® (apalutamida) [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf

42. 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.

43. EMA. Ficha técnica: Nubeqa [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_es.pdf

44. 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

45. 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.

46. 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

47. 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.