

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de darolutamida (Nubeqa®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

IPT, 1/2021. VI

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

El cáncer de próstata (CP) es el más frecuente entre los hombres en España y el segundo más frecuente globalmente. La estimación del número de nuevos casos de CP para el año 2020 en España es de 35.126. En 2018, fallecieron 5.841 varones por CP, reducción del 1,6% respecto al año anterior. La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (1).

El CP es uno de los cánceres que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%) (2). Esto se debe probablemente a que la mayoría de los pacientes se diagnostican mediante cribado por niveles de PSA (antígeno prostático específico, prostate specific antigen, por sus siglas en inglés) y en fases localizadas de la enfermedad (3).

Las guías clínicas europeas establecen que los pacientes con enfermedad localizada, sin metástasis detectables mediante las pruebas de imagen convencionales, tienen un riesgo alto de recaída si presentan un estadio TNM \geq T2c, una puntuación en la escala de Gleason 8-10 o un PSA >20 ng/ml (4). El tratamiento recomendado para estos pacientes es radioterapia radical con privación androgénica, y en casos seleccionados prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. En pacientes que rechazan tales tratamientos o que no pueden recibirlos, se recomienda terapia de privación androgénica (TPA) si existen síntomas, PSA > 50 ng/ml o tiempo de duplicación de PSA (PSADT) < 12 meses; en el resto de los casos se recomienda observación. Aproximadamente un 20-40% de los pacientes tras tratamiento radical del CP pueden presentar recaída bioquímica. Si esta recaída no se acompaña de metástasis a distancia y no está indicado el tratamiento local de rescate, se recomienda tratar con TPA (principalmente si existen síntomas o factores desfavorables como Gleason ≥ 8 o PSADT ≤ 1 año tras prostatectomía o intervalo libre de progresión bioquímica ≤ 18 meses tras RT (5).

La supresión androgénica o castración puede ser quirúrgica mediante orquiectomía bilateral, o farmacológica mediante agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (goserelina, leuprorelina o triptorelina), antagonistas de LHRH (degarelix) o bloqueo androgénico completo (BAC) en el que se asocia al agonista de LHRH un antiandrogénico de primera generación (bicalutamida o flutamida o acetato de ciproterona). Tanto la quirúrgica como la farmacológica, presentan alta eficacia en el control de la enfermedad, con respuestas en un 80% de los casos, sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de progresión de 18-24 meses (6,7).

La progresión bioquímica (tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas al menos por una semana, con 2 incrementos del 50% sobre

el nadir y PSA >2 ng/ml) o radiológica, a pesar de tener niveles de testosterona de castración (< 50 ng/dl o 1,7 nmol/l) indican que es un cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Si no hay evidencia de metástasis a distancia (tras la realización de una TAC o RM y gammagrafía ósea) sería CPRC no metastásico (CPRCnm) (8,9).

Se estima que el CPRCnm representa un 3-5% de todos los casos de CP y un 60% de los CPRCnm son de alto riesgo (10,11). El desarrollo de metástasis se ha relacionado con los niveles basales de PSA y con el PSADT (12-14). Así, los pacientes con CPRCnm con PSADT ≤ 10 meses tienen un alto riesgo de desarrollar metástasis (12,13,15) y aproximadamente el 30% desarrollarán metástasis óseas en 2 años (16). La supervivencia libre de metástasis (SLM) se ha propuesto como un marcador subrogado de la supervivencia global (SG) en pacientes con CP localizado (17) y en pacientes con CPRCnm (18). Al no disponer hasta el momento de tratamientos aprobados específicamente para retrasar la progresión a enfermedad metastásica, las opciones terapéuticas en los pacientes con CPRCnm de alto riesgo han sido limitadas, por lo que la estrategia utilizada en la práctica clínica era el uso continuado de TPA con una segunda línea de terapia hormonal.

En la actualidad, hay tres fármacos con mecanismo de acción similar, inhibición del receptor androgénico, con indicación aprobada en el tratamiento de pacientes con CPRCnm de alto riesgo: enzalutamida, apalutamida y darolutamida.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (19).

DAROLUTAMIDA (NUBEQA®)

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

La dosis recomendada de darolutamida es de 600 mg (dos comprimidos de 300 mg) dos veces al día (BID) administrados por vía oral con alimentos.

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

Farmacología

Darolutamida es un inhibidor del receptor androgénico (RA) con una estructura flexible de pirazol sustituido polar, que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión al ligando del receptor. Darolutamida inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Keto darolutamida, un metabolito principal, exhibió una actividad in vitro similar a la de darolutamida. El tratamiento con darolutamida reduce la proliferación de las células tumorales de la próstata consiguiendo una potente actividad antitumoral (20).

Eficacia (20, 21-23)

La eficacia de darolutamida para el tratamiento del CPRCnm se basa principalmente en un ensayo clínico de fase III (estudio 17712, ARAMIS), en un ensayo de fase I/II de búsqueda de dosis (estudio 17829, ARADES), en el que se estudió un rango de dosis para darolutamida de 100 a 900 mg BID, y en un estudio de soporte de fase I (ensayo 17830, ARAFOR) con la dosis de 600 mg BID.

El estudio de fase III ARAMIS (21), multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, incluyó 1.509 pacientes con

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de octubre de 2020.

cáncer de próstata no metastásico [según la evaluación realizada por tomografía computarizada (TC) convencional, o resonancia magnética (RM) de tórax, abdomen, pelvis, y gammagrafía ósea, evaluada por revisión central independiente enmascarada (RCIE)] resistente a la castración. Los pacientes incluidos debían tener alto riesgo de desarrollar metástasis, definido por presentar PSADT \leq 10 meses y PSA \geq 2 ng/ml. Otros criterios de inclusión fueron: edad \geq 18 años, adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente sin diferenciación neuroendocrina o características de células pequeñas, resistencia a la castración (definida por 3 valores crecientes de PSA después de la cifra mínima, tomados con al menos una semana de diferencia durante la TPA), nivel de testosterona de castración ($<$ 50 ng/dl o $<$ 1,7 nmol/l) durante el tratamiento con agonista o antagonista de LHRH o tras orquiectomía bilateral, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1 y sin alteraciones hematológicas o bioquímicas. Si el paciente había recibido previamente un antagonista de receptores de andrógenos, el valor de PSA más reciente debía obtenerse tras al menos 4 semanas sin tratamiento. Los pacientes que no se habían sometido a orquiectomía bilateral debían continuar en tratamiento con un análogo de LHRH durante el estudio.

Se excluyeron pacientes con metástasis detectables por RCIE en los 42 días previos al inicio del tratamiento del estudio (se permitió la presencia de ganglios linfáticos pélvicos $<$ 2 cm en el eje corto por debajo de la bifurcación aórtica); enfermedad locorregional sintomática; toxicidades agudas grado $>$ 2 no resueltas por tratamientos previos; tratamiento previo con antagonistas de receptor androgénico (RA) de segunda generación como enzalutamida, apalutamida o darolutamida, o con inhibidores de la enzima CYP17 como el acetato de abiraterona, o ketoconazol oral durante más de 28 días; uso de estrógenos o inhibidores de la 5- α reductasa (finasterida, dutasterida) y antagonistas de RA (bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de ciproterona) 28 días previos a la aleatorización; quimioterapia o inmunoterapia previa para el CP excepto adyuvante/neoadyuvante completada 2 años previos a aleatorización; haber recibido corticosteroides sistémicos a dosis superiores a la equivalente a 10 mg de prednisona/día en los 28 días previos a la aleatorización; radioterapia 12 semanas previas a aleatorización; enfermedades graves, infecciones o comorbilidades importantes a criterio del investigador; tratamiento previo con bisfosfonatos o denosumab en las 12 semanas previas; cirugía mayor en los 28 días previos; eventos cardiovasculares en los 6 meses previos (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, revascularización coronaria o arterial periférica, insuficiencia cardíaca congestiva de Clase III o IV de la NYHA); hipertensión no controlada; hepatitis viral activa, virus de inmunodeficiencia humana activa (VIH) o enfermedad hepática crónica.

La aleatorización se estratificó según el PSADT (\leq 6 meses o $>$ 6 meses) y el uso de tratamiento dirigido a los osteoclastos (bisfosfonatos o denosumab) al entrar en el estudio (sí o no).

En total, 1.509 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 600 mg de darolutamida vía oral dos veces al día ($n = 955$) o placebo ($n = 554$), manteniendo la TPA. El tratamiento con darolutamida o placebo continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la retirada del consentimiento. Todos los pacientes recibieron un análogo de LHRH simultáneamente o se sometieron a una orquiectomía bilateral (20). Se permitió a los pacientes del grupo placebo cruzar para recibir tratamiento abierto con darolutamida o tratamientos posteriores, a criterio del investigador, si los resultados de la variable principal de eficacia que fue la supervivencia libre de metástasis (SLM) eran favorables a darolutamida.

La variable principal de eficacia SLM, se define como el tiempo entre la aleatorización y la evidencia radiográfica de metástasis confirmada por RCIE o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias fueron la SG, el tiempo hasta la progresión del dolor, el

tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica para el CP y el tiempo hasta los primeros acontecimientos esqueléticos sintomáticos.

Entre las variables exploratorias de eficacia mencionar la supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo hasta el inicio de la primera terapia antineoplásica posterior, porcentaje de pacientes con deterioro del estado funcional ECOG y el efecto en la calidad de vida percibido por los pacientes evaluado mediante los cuestionarios FACT-P y EQ-5D-3L.

Las pruebas analíticas y pruebas de imagen radiológicas (TC abdominal, la TC/RM pélvica y la gammagrafía ósea) se realizaron al inicio y cada 16 semanas hasta la confirmación de metástasis.

Los resultados de las pruebas de imagen se revisaron de forma local y por RCIE durante el periodo de doble ciego. Durante el periodo abierto, la revisión se realizó a nivel local. La valoración de pruebas analíticas, incluyendo niveles de PSA, se realizó de manera centralizada durante ambos periodos de tratamiento.

Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 74 años (intervalo 48-95) y el 9% de los pacientes tenían \geq 85 años. La distribución por razas fue un 79% de raza caucásica, un 13% asiática y un 3% de raza negra. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason \geq 7 en el momento del diagnóstico (73%). La mediana del PSADT fue 4,5 meses. El 9% de los pacientes se habían sometido a una orquiectomía previa, el 25% a una prostatectomía previa y el 50% habían recibido al menos, un tratamiento de radioterapia anterior. El 76% de los pacientes había recibido más de un tratamiento hormonal previo. Los pacientes tenían ECOG 0 (69%) o 1 (31%) en el momento de la incorporación al estudio y 89 pacientes fueron identificados retrospectivamente con metástasis al inicio del estudio (el 5,2% de los pacientes en el grupo de darolutamida y el 7,0% de los pacientes en el grupo de placebo) (20).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

En el momento de la autorización, el ensayo ARAMIS se encontraba en curso y pendiente presentar datos finales.

A fecha de corte de datos de 3 de septiembre de 2018, fecha del análisis primario, tras una mediana de seguimiento de 17,9 meses (22), el 64,4% de los pacientes del brazo de darolutamida y el 36,1% del brazo de placebo continuaban con el tratamiento del estudio, un 11,7% vs. 23,3% suspendieron el tratamiento por confirmarse metástasis y en un 7,1% vs. 14,1% se suspendió por decisión del paciente. El tratamiento con darolutamida obtuvo una mejoría en la SLM (variable principal de eficacia) estadísticamente significativa en comparación con placebo. La mediana de la SLM fue 40,4 meses con darolutamida y 18,4 meses con placebo; HR 0,413; IC 95%: 0,341-0,500; $p <$ 0,000001. Los resultados del análisis primario de eficacia del estudio ARAMIS se muestran en la Tabla 1 y las curvas de Kaplan-Meier de la SLM se muestran en la Figura 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio ARAMIS del análisis primario (corte de datos de 3-septiembre-2018) (20)

Parámetro de eficacia	Darolutamida N = 955	Placebo N = 554
Variable principal		
Supervivencia libre de metástasis		
Número de eventos (%)	221 (23,1)	216 (39)
Mediana, meses (IC del 95%)	40,4 (34,3-NA)	18,4 (15,5-22,3)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,413 (0,341-0,500)	
Valor p (bilateral)	p < 0,000001	
Variables secundarias principales de eficacia		
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	78 (8,2)	58 (10,5)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (44,5-NA)	NA (NA-NA)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,706 (0,501-0,994)	
Valor p (bilateral)	p = 0,045210 ^b	
Tiempo hasta la progresión del dolor^c		
Número de eventos (%)	251 (26,3)	178 (32,1)
Mediana, meses (IC del 95%)	40,3 (33,2-41,2)	25,4 (19,1-29,6)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,647 (0,533-0,785)	
Valor p (bilateral)	p = 0,000008 ^b	
Tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica		
Número de eventos (%)	73 (7,6)	79 (14,3)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (NA-NA)	38,2 (35,6-41,9)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,433 (0,314-0,595)	
Valor p (bilateral)	p < 0,000001 ^b	
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático		
Número de eventos (%)	16 (1,7)	18 (3,2)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,428 (0,218-0,842)	
Valor p (bilateral)	p = 0,011262 ^b	

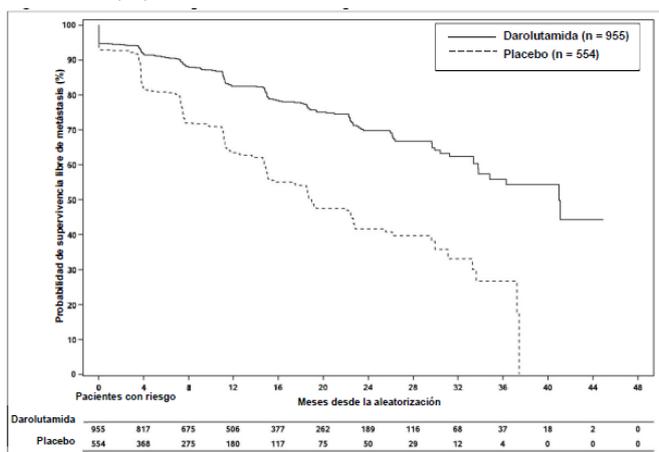
a Un hazard ratio < 1 favorece a darolutamida

b El valor p para la SG no alcanzó el umbral predefinido de significación estadística en el momento del análisis provisional de la SG. Por lo tanto (por metodología jerárquica) no se llevó a cabo una prueba formal de la significación de los tres criterios de valoración secundarios restantes.

c El paciente comunicó el resultado mediante el cuestionario Brief Pain Inventory-Short Form

NA: No alcanzado.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis (20)

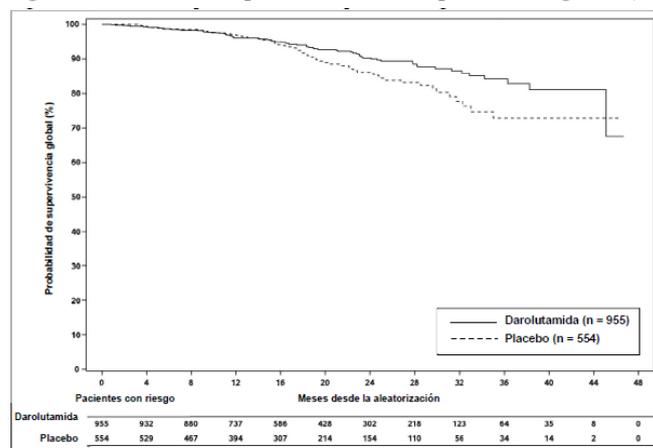


En el momento del análisis primario (fecha de corte: 3-septiembre-2018), los datos de SG eran inmaduros, no se había alcanzado la mediana en ninguno de los grupos, se había registrado 78 muertes (8,2%) con darolutamida y 58 (10,5%) con placebo; HR=0,706; IC95%: 0,501-0,994; p=0,045. Las curvas de Kaplan-Meier de la SG se muestran en la Figura 2 (21). El valor p para la SG no alcanzó el umbral predefinido de significación estadística en el momento del

análisis provisional de la SG. Por lo tanto (por metodología jerárquica) no se llevó a cabo una prueba formal de la significación de los tres criterios de valoración secundarios restantes.

En el grupo de darolutamida, se observó un retraso en el tiempo hasta la progresión del dolor en comparación con placebo (mediana de 40,3 meses con darolutamida vs. 25,4 meses con placebo HR 0,647; IC 95%: 0,533-0,785, p<0,001). El tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica (mediana no alcanzada en el brazo de darolutamida y de 38,2 meses con placebo; HR 0,433; IC 95%: 0,314-0,595) y el tiempo hasta el primer acontecimiento esquelético sintomático (mediana no alcanzada en ninguno de los dos brazos) no se habían completado en el momento del primer análisis intermedio (ver Tabla 1).

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (20)



El tratamiento con darolutamida también se tradujo en una SLP más prolongada (mediana de 36,8 meses con darolutamida y 14,8 meses con placebo; HR 0,380; p < 0,000001 nominal) y el tiempo hasta la progresión del PSA (mediana de 33,2 meses frente a 7,3 meses; HR 0,130; IC 95%: 0,109-0,156); p < 0,000001 nominal).

Los pacientes que recibieron darolutamida en el estudio ARAMIS mostraron una tasa de respuesta de PSA confirmada significativamente más alta (definida como una reducción ≥ del 50% del valor inicial), en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 83,6% frente al 7,6% (diferencia = 76%, p < 0,000001).

En relación al efecto en la calidad de vida percibido por los pacientes, no se detectaron diferencias significativas en el cambio observado desde el estado basal en la puntuación del cuestionario FACT-P. Se observó una tasa de deterioro en la puntuación de los síntomas relacionados con el cáncer de próstata (PCS, por sus siglas en inglés, Prostate cancer-related symptom) similar entre los brazos, pero el tiempo hasta el deterioro fue más largo en el brazo de darolutamida. Las tasas de cumplimentación del cuestionario EORTC-QLQ-PR25 fueron comparables entre los brazos de tratamiento. El porcentaje de pacientes con mejoría de los síntomas urinarios fue mayor en el brazo de darolutamida así como el tiempo para el empeoramiento de los síntomas urinarios [7,62 meses (IC 95%: 7,39-11,04)]. En cuanto al cuestionario EQ-5D-3L las tasas de cumplimentación fueron comparables entre los brazos de tratamiento. El porcentaje de pacientes con deterioro de la puntuación del índice EQ-5D-3L a las 16 semanas fue similar entre brazos (22).

Una actualización del ensayo ha sido recientemente evaluada por la EMA.

El desenmascaramiento de los tratamientos ocurrió el 30 de noviembre de 2018. En este momento, los 170 que continuaban en tratamiento con placebo cruzaron para recibir darolutamida.

La fecha de corte de datos para el análisis final de la SG fue el 15 de noviembre de 2019 (23). La mediana de tiempo de seguimiento fue 29,0 meses para la población general del estudio, 11,2 meses adicionales tras el análisis primario de SLM. En el momento del corte de datos, el 49% de los pacientes originalmente asignados a recibir darolutamida continuaban recibiendo darolutamida, y el 86% de los pacientes del brazo placebo que cruzó al de darolutamida tras el desenmascaramiento, seguían recibiendo darolutamida.

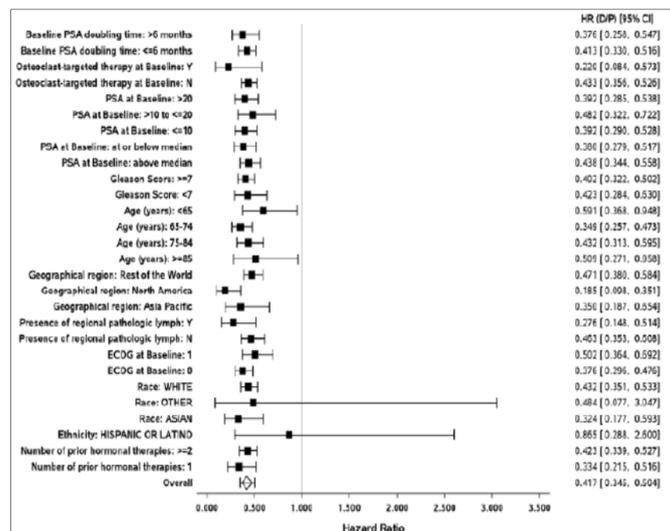
El análisis final de la SG se realizó tras 254 muertes (148 [15,5%] en el grupo de darolutamida y 106 [19,1%] en el grupo placebo). La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento. El 83% (IC 95%: 80-86) de los pacientes en el grupo de darolutamida, y 77% (IC 95%: 72-81) en el grupo placebo seguían vivos a los 3 años (23). El riesgo de muerte fue significativamente menor en el grupo de darolutamida respecto al grupo placebo (HR 0,685; IC 95%: 0,533-0,881; $p=0,003048$). En relación a los datos actualizados de tiempo hasta progresión del dolor, el análisis realizado en el tiempo del análisis completo se considera como el análisis final. En el grupo de darolutamida, se observó un retraso en el tiempo hasta la progresión del dolor en comparación con placebo, mediana de 40,3 meses con darolutamida (IC 95%: 33,2-41,2) vs. 25,4 meses con placebo (IC 95%: 19,1-29,6%) y HR de 0,647; IC 95%: 0,533-0,785; $p=0,000008$. A los 3 años, el porcentaje de pacientes que no había recibido todavía la primera quimioterapia citotóxica fue del 83% en el grupo de darolutamida y de 75% en el grupo placebo. El tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento sin embargo, fue significativamente más largo en el brazo de darolutamida en comparación con placebo (HR 0,579; IC 95%: 0,444-0,755; $p=0,000044$) y tampoco se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, a pesar de que también fue significativamente más largo en el brazo de darolutamida en comparación con placebo (HR 0,484; IC 95%: 0,287-0,815, $p=0,005294$) (23).

En relación al análisis actualizado de la SG, cabe destacar que 307 de los 554 pacientes del grupo placebo (55%) recibieron tratamientos subsiguientes con darolutamida u otras terapias que prolongan la vida (23). De los 384 pacientes asignados aleatoriamente a recibir placebo y que interrumpieron el placebo antes del desenmascaramiento, 137 recibieron una terapia posterior que prolongara la vida. En el grupo de darolutamida, 141 de los 955 pacientes (15%) recibieron subsiguientes terapias que prolongan la vida, diferentes a darolutamida.

Análisis de subgrupos

El beneficio de darolutamida en la SLM fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, independientemente del PSADT (> 6 meses o ≤ 6 meses), el uso previo de fármacos dirigidos al hueso (sí o no), la presencia de enfermedad locorregional (N0 o N1), PSA al inicio del estudio (≤ 10 o 10-20 o > 20 ng/ml), puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (< 7 o ≥ 7), edad (< 65 o ≥ 65), región geográfica (América del Norte, Europa, resto del mundo), ECOG PS basal (0 o 1), raza o el número de tratamientos hormonales previos. En la Figura 3 se muestra el forest-plot del análisis de subgrupos de la SLM.

Figura 3: Forest plot del análisis de subgrupos de SLM



Seguridad (20, 21, 23)

El perfil de seguridad de darolutamida en pacientes con CPRCnm se basa fundamentalmente en los resultados del ensayo clínico pivotal ARAMIS. Además, se han recogido datos de seguridad de 4 estudios aleatorizados en 173 pacientes con CPRC metastásico, de un estudio en 101 pacientes sin cáncer y del estudio 17777 (estudio ARASENS) en pacientes (650 estimados) con cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

En el estudio pivotal ARAMIS, la exposición al tratamiento fue más prolongada en el brazo de darolutamida (mediana de 14,8 meses) que en el brazo de placebo (mediana de 11,0 meses) a fecha de corte de datos de 3 de septiembre de 2018. Las suspensiones de tratamiento por efectos adversos (EA) fueron similares en ambos brazos de tratamiento (8,9% en el brazo de darolutamida vs. 8,7% en el brazo de placebo). Se requirió al menos una modificación de dosis para el 15,2% de los pacientes en el grupo de darolutamida y para el 9,7% en el grupo de placebo, y estuvieron relacionadas con el fármaco en el 5,1% vs. 2,5%, respectivamente (21).

En el análisis primario del estudio ARAMIS, la incidencia de EA fue del 83,2% en el brazo de darolutamida y del 76,9% en el brazo de placebo, un 24,7% y 19,5% respectivamente fueron grado 3-4, y un 24,8% vs. 20% fueron EA graves. En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento ocurrieron en un 27% en el grupo de darolutamida y 19,9% en el grupo de placebo, de ellos un 2,8% y 2,5% fueron grado 3-4 y EA graves en un 1% vs. 1,1% respectivamente. Un 3,9% vs. 3,2% de los pacientes fallecieron por EA (21). Los EA de cualquier grado más frecuentes en el grupo de darolutamida y placebo respectivamente, fueron fatiga (12,1% vs. 8,7%), diarrea (6,9% vs. 5,6%), hipertensión (6,6% vs. 5,2%), dolor en las extremidades (5,8% vs. 3,2%), anemia (5,6% vs. 4,5%), sofocos (5,2% vs. 4,2%), edema periférico (4,1% vs. 3,1%), polaquiuria (4,0% vs. 2,9%), dolor de cabeza (3,9% vs. 2,5%), dolor musculoesquelético (3,9% vs. 2,0%), mareos (3,7% vs. 2,5%), disminución de peso (3,6% vs. 2,2%), tos (3,0% vs. 2,0%), rash (2,9% vs. 0,9%), influenza (2,8% vs. 1,6%), infección del tracto respiratorio superior (2,6% vs. 1,6%) y pirexia (2,0% vs. 0,9%). Tras ajustar por tiempo de exposición, (nº de eventos por 100 pacientes-año), los EA más frecuentes fueron fatiga (8,6% vs 8,5%), dolor de espalda (6,3% vs. 8,8%), artralgia (5,8% vs. 9%), diarrea (4,9% vs. 5,5%) e hipertensión (4,7% vs. 5,1%) en el grupo de darolutamida y placebo respectivamente (21).

De los EA de grado 3, la hipertensión fue el más frecuente en ambos grupos (3,1% y 2,2% en los brazos de darolutamida y placebo, respectivamente), mientras que la retención urinaria (1,6% vs. 2%) y

la hematuria (1% vs. 1,3%) fueron más frecuentes en el brazo de placebo. La mayoría de los EA de grado 4 ocurrieron en un paciente, excepto infarto agudo de miocardio, hiperglucemia, accidente cerebrovascular isquémico e insuficiencia respiratoria, que ocurrieron en el 0,2% (n=2) de los pacientes en el brazo de darolutamida, sin eventos reportados en el brazo placebo. Los EA de grado 5 que se informaron en más de un paciente en el brazo de darolutamida fueron: insuficiencia cardíaca (0,4%), infarto de miocardio (0,3%), deterioro general de la salud física y embolia pulmonar (0,2% cada uno) y en el brazo de placebo fueron: insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio (0,5% cada uno), e insuficiencia respiratoria aguda (0,4%) (21).

En cuanto a los EA graves, el más frecuente fue la patología cardíaca (5,3% de darolutamida frente a 3,2% de placebo). Los EA graves fueron más frecuentes en pacientes mayores de 75 años.

Los EA de especial interés identificados para darolutamida vs. placebo fueron: fatiga/astenia (15,83% vs. 11,37%), hipertensión (7,34% vs. 5,96%), arritmias (6,71% vs. 3,97%), sofocos (5,66% vs. 4,15%), caídas (4,19% vs. 4,69%), fracturas (4,19% vs. 3,61%), disminución de peso (3,56% vs. 2,17%), cardiopatía isquémica (3,2% vs. 2,5%), rash (2,9% y 0,9%), convulsiones (0,21% vs. 0,18%) y fallo cardíaco (1,9% vs 0,9%).

La incidencia de trastornos cardíacos fue mayor en el brazo de darolutamida que en el de placebo (11,8% vs. 7,4%, respectivamente), principalmente arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. La tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular fue comparable entre los brazos de tratamiento (1,9% darolutamida vs. 2,0% placebo), así como la cardiopatía isquémica de grado 5 (0,3% vs. 0,2%).

Los trastornos cerebrovasculares fueron comparables en ambos brazos de tratamiento (1,68% con darolutamida y 1,81% con placebo), principalmente isquemia cerebral y hemorragia cerebral e intracraneal. No se observaron diferencias en la incidencia de diabetes mellitus y eventos de hiperglucemia entre los brazos de tratamiento. La incidencia de "neumonía y neumonitis" fue del 3,25% en el brazo de darolutamida y del 2,17% en el brazo placebo.

En cuanto a los parámetros hematológicos y bioquímicos, hubo una disminución en el recuento de neutrófilos en el 19,6% de los pacientes tratados con darolutamida y en el 9,4% de los pacientes tratados con placebo. Los EA de grado 3-4 se informaron en el 3,5% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. El aumento de bilirrubina y aspartato aminotransferasa (AST) fue predominantemente de grado 1 o 2.

No se observó prolongación del intervalo QT corregido de Fridericia (QTcF) medio (es decir, mayor de 10 ms) después de la administración de darolutamida en comparación con el placebo.

La incidencia de trastornos neurológicos fue similar en ambos brazos: mareo (4,5% vs 4%), trastornos de deterioro mental (1,68% vs 1,81%) y convulsiones (0,21 vs 0,18%) para darolutamida y placebo respectivamente. La probabilidad de que darolutamida atraviese la barrera hematoencefálica en un grado clínicamente relevante es baja, y los datos preclínicos y clínicos de darolutamida no indicaron potencial proconvulsivo, por lo que se permitió la participación en el estudio de pacientes con antecedentes de convulsiones (todos en el brazo de darolutamida) y en ninguno de estos pacientes se informaron EA de convulsiones.

Tras un mayor tiempo de exposición a darolutamida, los resultados del perfil de seguridad del análisis final del estudio ARAMIS (23) se muestran consistentes con los previos del análisis primario (21). Un 13,2% de los pacientes del brazo de darolutamida informaron como EA fatiga, siendo el único EA notificado en más del 10% de los pacientes de este brazo de tratamiento durante el periodo de doble ciego del ensayo (23). La incidencia de otros EA que ocurrieron en más del 5% de los pacientes fue similar en los brazos de

tratamiento (23). La mediana de duración de exposición al tratamiento en el grupo de darolutamida fue 25,8 meses durante la combinación de ambos periodos doble ciego y abierto y de 11,6 meses en el grupo placebo durante el periodo doble ciego. Los pacientes que cruzaron para recibir darolutamida estuvieron expuestos al fármaco durante una mediana de 11 meses (23). El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento asignado por EA no se modificó con respecto al análisis primario (8,9% en el brazo de darolutamida vs. 8,7% en el brazo de placebo). Ocurrieron EA en el 85,7% de los pacientes que recibieron darolutamida y en el 79,2% de los pacientes que recibieron placebo durante el periodo de doble ciego y en el 70% de los pacientes del grupo de placebo que cruzó a darolutamida durante el periodo abierto del estudio (n=170). En el 26,3%, 21,7% y 15,9% respectivamente fueron EA de grado 3-4, y un 26,1%, un 21,8% y un 15,3% fueron EA graves. Los EA de especial interés con darolutamida vs. placebo en la actualización de datos fueron: fatiga/astenia (13,2% vs. 8,3%), hipertensión (7,8% vs. 6,5%), arritmias (7,3% vs. 4,3%), sofocos (6,0% vs. 4,5%), caídas (5,2% vs. 4,9%), fracturas (4,19% vs. 3,61%), disminución de peso (4,2% vs. 2,5%), cardiopatía isquémica (4,0% vs. 2,7%), rash (3,1% y 1,1%), convulsiones (0,2% vs. 0,2%) y fallo cardíaco (1,9% vs 0,9%).

Los datos disponibles de darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal grave son limitados y no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se recomienda reducir la dosis por debajo de 300 mg dos veces al día al no haberse establecido su eficacia.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con recidiva bioquímica sin metástasis aún detectables por pruebas de imagen tras el tratamiento radical del CP localizado ha sido la TPA (4, 24, 25). A pesar del tratamiento con TPA, algunos pacientes pueden presentar progresión bioquímica sin metástasis a distancia (CPRCnm) o con metástasis a distancia (CPRCm). Se ha investigado la relación de la cinética del PSA y el pronóstico de la enfermedad, y se ha propuesto un PSADT ≤ 10 meses como marcador de mayor riesgo de progresar a enfermedad metastásica para identificar a un subgrupo de pacientes con CPRCnm con mayor riesgo de progresar a enfermedad metastásica, por lo que es importante identificar a estos pacientes que se pueden beneficiar de retrasar la aparición de las mismas.

La resistencia a la castración se define por progresión radiológica o bioquímica confirmada con los incrementos correspondientes de PSA descritos anteriormente junto a una testosterona sérica < 50 ng/dl (26). En los pacientes en los que los niveles de PSA siguen en aumento a pesar de la castración química o quirúrgica, la estrategia terapéutica realizada hasta el momento consistía en observación o tratamiento con una segunda línea de terapia hormonal (en pacientes tratados en monoterapia con agonistas/antagonistas de LHRH, se podía asociar un antagonista androgénico para conseguir BAC y en pacientes que previamente habían recibido BAC, el antiandrógeno podía suspenderse en un intento de obtener una respuesta de retirada de antiandrógeno). Los antiandrógenos de nueva generación (enzalutamida, apalutamida y darolutamida) autorizados para el tratamiento de pacientes con CPRCnm con alto riesgo de desarrollar metástasis, presentan mecanismos de acción similares, si bien darolutamida tiene una estructura diferente con baja probabilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, que podría implicar una menor toxicidad relacionada con el SNC (27). La confirmación de la ausencia de metástasis requiere un estudio radiológico completo (TC o RM y gammagrafía ósea), descartando su presencia tanto a nivel óseo como visceral.

Los estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo ARAMIS (darolutamida) (21-23), PROSPER (enzalutamida)

(28, 29) y SPARTAN (apalutamida) (30, 31) incluyeron pacientes con CPRCnm de alto riesgo de progresión con PSADT \leq 10 meses y PSA \geq 2 ng/ml. La variable principal fue la SLM (tiempo desde la aleatorización hasta detección de metástasis a distancia o muerte), aunque en el estudio de enzalutamida, la SLM se corresponde con la definición de SLP (tiempo desde la aleatorización hasta progresión radiológica o muerte) (7). Debido a las diferencias en la definición de la SLM, no se deberían establecer comparaciones indirectas en este sentido (21, 22, 28-31). En el estudio de darolutamida la SLP fue una variable exploratoria y en el de apalutamida fue una variable secundaria. El diseño de los estudios, los criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes fueron similares en los tres ensayos clínicos (7), con algunas excepciones. En el estudio de darolutamida se incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones. Por otra parte, en el ensayo clínico de darolutamida un 70% de los pacientes presentaron PSADT \leq 6 meses, mientras que en el de enzalutamida fue el 77% y en el de apalutamida fue el 71,5%. En los tres estudios se realizó la estratificación según PSADT (\leq 6 meses vs. $>$ 6 meses) y uso previo de fármaco modulador óseo (sí vs. no), además, en el de apalutamida también se realizó según la afectación ganglionar (N0 vs. N1). En los ensayos ARAMIS y SPARTAN, se realizó un análisis preespecificado según la presencia o no de ganglios afectados. En el ensayo de enzalutamida no se especifica la afectación ganglionar de los pacientes, ni se presentan resultados en función de ésta.

En relación con el comparador utilizado, se considera que placebo es adecuado en pacientes que han recibido tratamiento con antagonista de receptores androgénicos, ya que no hay tratamiento que haya demostrado beneficio clínico en esta indicación. Sin embargo, en pacientes que no han recibido tratamiento previo con un antiandrogénico, sería adecuado disponer de datos comparativos respecto a bicalutamida.

Darolutamida, apalutamida y enzalutamida han mostrado en sus respectivos estudios de fase III un aumento significativo en la SLM/SLP respecto a placebo. La mediana de SLM fue 40,37 meses con darolutamida y 18,43 meses con placebo; HR 0,413; IC 95%: 0,341-0,500; $p < 0,00000$. La mediana en la SLM con apalutamida fue 40,51 meses frente a 16,20 meses en el grupo placebo; HR 0,28; IC 95% 0,227-0,346; $p < 0,0001$. En el estudio PROSPER (29), la mediana de SLM en el grupo de enzalutamida fue de 36,6 meses frente a 14,7 meses en el grupo placebo; HR 0,29, IC 95% 0,24-0,35; $p < 0,0001$.

Las variables secundarias principales de eficacia fueron diferentes en los estudios ARAMIS, SPARTAN y PROSPER. En el estudio ARAMIS (23) se evaluaron la SG, el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica para el CP y el tiempo hasta los primeros acontecimientos esqueléticos sintomáticos como variables secundarias, siendo los HR de 0,685 (IC95% 0,533-0,881), 0,647 (IC95% 0,533-0,785), 0,579 (IC95% 0,444-0,755) y 0,484 (IC95% 0,287-0,815), respectivamente. Respecto a las variables exploratorias, darolutamida aumentó la SLP respecto placebo (mediana de 36,83 meses vs. 14,82 meses; HR 0,380; IC95%: 0,319-0,454; $p < 0,000001$), el tiempo hasta progresión de PSA (HR 0,13, IC95% 0,109-0,156), sin deterioro en la calidad de vida. En el estudio SPARTAN (30) se evaluaron el tiempo hasta la aparición de metástasis, la SLP, la SG y el tiempo hasta la progresión sintomática y tiempo hasta el inicio de quimioterapia citotóxica (SLP2), mientras que en el estudio PROSPER (28) se evaluaron el tiempo hasta la progresión del PSA, la SG y el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica. En todos los casos la diferencia fue estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención. La SLP del estudio de apalutamida (variable secundaria definida de forma comparable a la variable principal del estudio de enzalutamida) obtuvo un HR de 0,29 (IC 95%: 0,24-0,36) y en el estudio de darolutamida la HR fue de 0,38 (IC 95%: 0,319-0,454),

En el análisis primario, los datos de SG eran inmaduros con un 8,2% de eventos en el grupo de darolutamida y 10,5% en el de placebo (HR=0,706; IC95% 0,50-0,99). En el corte de datos para el análisis final (15 de noviembre de 2019) después de observarse 254 muertes (148/955, 15,5% de los pacientes que recibieron darolutamida y 106/554, 19,1% de los pacientes que recibieron placebo), con una mediana de seguimiento de 29,1 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento (HR 0,69; IC 95%: 0,53-0,88; p de dos lados = 0,003). La tasa de SG a los 3 años fue del 83% (IC 95%: 80-86%) en el grupo de darolutamida y del 77% (IC 95%: 72-81%) en el grupo placebo (27). Es difícil estimar la magnitud del efecto de darolutamida en la SG de este análisis final, debido al desenmascaramiento del estudio, y el consecuente cruce de pacientes del grupo de placebo al de darolutamida.

El efecto que muestra darolutamida en retrasar el desarrollo de metástasis se considera clínicamente significativo.

Darolutamida es una alternativa a enzalutamida y apalutamida en pacientes con CRPCnm con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, aunque son necesarios resultados maduros de apalutamida en SG.

Los resultados finales de SG para apalutamida en el estudio SPARTAN (32) mostraron una mediana de SG de 73,9 meses con apalutamida en combinación con TPA en comparación con 59,9 meses con placebo en combinación con TPA (HR 0,78; IC95% 0,64-0,96, $p=0,0161$ (para alcanzar la significación estadística, se necesitaba observar un valor p de $<0,046$) si bien, por el momento no han sido evaluados por las agencias reguladoras. Para enzalutamida, se han publicado recientemente los datos finales de SG del estudio PROSPER (aunque por el momento no han sido evaluados por las agencias reguladoras), con fecha de corte octubre 2019, que muestran una mediana de SG de 67,0 meses vs. 56,3 meses para los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente (HR 0,73, IC 95% 0,61-0,89, $p=0,001$) (33). Cabe señalar que los ensayos ARAMIS, SPARTAN y PROSPER fueron diseñados con poder estadístico para mostrar diferencias en SG.

En cuanto al perfil de seguridad, la población diana de los estudios PROSPER (enzalutamida), SPARTAN (apalutamida) y ARAMIS (darolutamida) es asintomática, por lo que es importante valorar la toxicidad y la calidad de vida de los pacientes. Respecto a la toxicidad existen diferencias entre ellos, pero en general parecen bien tolerados.

Darolutamida, al igual que enzalutamida y apalutamida, se asocia con un aumento en la incidencia de fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades, si bien fueron EA en general de grado 1 o 2. En una actualización de datos, ajustando por el tiempo de exposición al tratamiento, las tasas de fractura fueron similares para el brazo de darolutamida (3,5 vs. 3,2 eventos por 100 pacientes-año), una mayor duración del tratamiento con darolutamida+TPA permitirá establecer si aumentará el riesgo de fractura. Darolutamida también se asoció con una mayor incidencia de neutropenia, aumento de bilirrubina y aumento de los niveles de AST. Hubo un desequilibrio en el perfil de seguridad cardiovascular de darolutamida en comparación con placebo para arritmias cardíacas (7,3% vs. 4,3%), cardiopatía isquémica (4,0% vs. 2,7%) y fallo cardíaco (1,9% vs. 0,9%) respectivamente (23). Al inicio, un mayor porcentaje de pacientes en el brazo de darolutamida tenían antecedentes médicos de arritmia cardíaca en comparación con el brazo placebo (23). También hubo un desequilibrio en la incidencia de hipertensión entre los brazos de tratamiento, que se equilibró al ajustar por la duración del tratamiento, aunque fue mayor en el brazo de darolutamida la hipertensión de grado 3 y la que llevó a la interrupción del tratamiento. A pesar de ello, la tasa de discontinuación, debida a EA, con darolutamida fue similar a la de placebo (8,9% vs 8,7%) (23). Darolutamida puede prolongar el

intervalo QT al igual que los fármacos de su clase, también se observa efecto de clase en el aumento de cardiopatía isquémica y acontecimientos adversos cardiovasculares. La incidencia de convulsiones fue similar en ambos brazos de tratamiento (0,21% en el de darolutamida y 0,18% en el grupo placebo), en general de grado 1 o 2. Con los datos disponibles, darolutamida no aumenta el riesgo de convulsiones ni EA neurológicos centrales. Los trastornos de deterioro mental ocurrieron en un 1,68% en el grupo de darolutamida y 1,81% en el grupo control. Siendo la tasa de eventos por 100 pacientes-año de 1,2 con darolutamida y 1,7 con placebo. En el ensayo PROSPER, la incidencia de trastornos de deterioro cognitivo o de la memoria fue 5,2% en el grupo de enzalutamida y 1,9% en el grupo de placebo. Al ajustar por la duración del tratamiento, la tasa de eventos por 100 pacientes-año fue 3,8 con enzalutamida y 1,8 en el grupo control. Los trastornos de deterioro cognitivo y de memoria graves o de grado ≥ 3 fueron bajos ($\leq 1,0\%$). No se ha encontrado evidencia de deterioro cognitivo en los ensayos clínicos con apalutamida.

En el estudio SPARTAN se evaluó la función tiroidea mediante controles de TSH cada 4 meses, sin embargo, en el estudio PROSPER de enzalutamida y en el estudio ARAMIS con darolutamida no se realizaron estos controles, por lo que la aparición de este efecto secundario no podría descartarse.

No es posible realizar una comparación indirecta para enzalutamida, apalutamida y darolutamida de los EA que llevaron a muerte, ya que no se definieron por igual en los tres ensayos. En el de enzalutamida se trata de muertes en pacientes sin progresión, registradas hasta 90 días después de haber terminado el tratamiento. En el de apalutamida son muertes "on treatment", y su definición no está clara, incluyen hasta 28 días post-finalización del tratamiento. En el de darolutamida se incluyeron las muertes en pacientes sin metástasis dentro de los 30 días de la última dosis, si bien algunos casos de muerte ocurrieron después de 30 días de la interrupción del tratamiento. Las causas de las muertes son diferentes para los tres fármacos, incluyen principalmente problemas cardiovasculares e infecciones. La diferencia en las cifras de muertes (32/3 para enzalutamida/placebo en una aleatorización 2:1 vs. 10/1 para apalutamida/placebo en una aleatorización 2:1 vs. 37/18 para darolutamida/placebo en una aleatorización 2:1), no se puede descartar que esté relacionado con la definición de la variable en cada estudio o con diferencias en el perfil de fragilidad de los pacientes entre estudios. Se observa un aumento de las muertes frente a placebo con apalutamida y enzalutamida, y a pesar de que en los ensayos se excluyen pacientes con elevado riesgo cardiovascular, se debe tener en cuenta al iniciar tratamiento y valorar individualmente el riesgo (7).

En un metaanálisis que evaluó la eficacia y la seguridad de las nuevas terapias hormonales en CRPCnm (enzalutamida, apalutamida y darolutamida) frente a placebo, la HR combinada para SLM fue 0,32 (IC95% 0,25-0,41) y la heterogeneidad del 79%. En la SG la HR combinada fue 0,74 (IC95%: 0,61-0,91) en comparación con placebo (34). En otro metaanálisis que también evaluó la eficacia y seguridad de enzalutamida, apalutamida y darolutamida (35), en SLM, la HR combinada fue 0,324 (IC95% 0,289 a 0,362) para el análisis de efectos fijos, y HR 0,322 (IC95% 0,253 a 0,410) para efectos aleatorios, con una heterogeneidad del 77,55%.

No se han realizado estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de darolutamida, enzalutamida y apalutamida en el tratamiento de pacientes con CPRCnm. Las comparaciones indirectas publicadas, presentan ciertas limitaciones, ya que, o no incluyen darolutamida, o no tienen en cuenta la definición de la variable SLM en el estudio PROSPER (7). No hay evidencia que permita establecer si hay o no diferencias estadísticamente significativas entre enzalutamida, apalutamida y darolutamida.

Se desconoce la mejor estrategia terapéutica en líneas de tratamiento posteriores tras el uso de enzalutamida, apalutamida o darolutamida.

CONCLUSIÓN

Darolutamida ha mostrado en su estudio pivotal de fase III un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de metástasis (variable principal) en comparación con placebo (mediana de 40,37 meses en el grupo de darolutamida y 18,43 meses en el grupo de placebo; HR 0,413; IC 95%: 0,341-0,500; $p < 0,000001$) en pacientes con CPRCnm que tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, definido como tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses y niveles de PSA ≥ 2 ng/ml. Los resultados del análisis final de SG mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de darolutamida (HR 0,685; IC 95%: 0,533-0,881; $p = 0,003048$), aunque es difícil estimar la magnitud del efecto de darolutamida en este análisis debido al desenmascaramiento del estudio y el cruce de pacientes del grupo de placebo al de darolutamida.

Con darolutamida se ha puesto de manifiesto un incremento en el riesgo de hipertensión, eventos cardiovasculares (principalmente arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca), exantema, fatiga, diarrea, artralgias y caídas. Los EA de grado 3-4 que se notificaron fueron bajos y no llevaron a empeoramiento en la calidad de vida. Los efectos secundarios graves fueron más frecuentes en pacientes mayores de 75 años.

Darolutamida se puede considerar una alternativa terapéutica a enzalutamida y apalutamida en pacientes con CPRCnm de alto riesgo de metástasis, sin que exista evidencia que muestre superioridad de uno respecto a otro.

El beneficio del tratamiento debe sopesarse con los posibles riesgos del mismo, especialmente en pacientes frágiles complejos (de edad avanzada y con alta carga de comorbilidades). En pacientes con antecedentes relevantes de patología cardiovascular, incluido riesgo de arritmias, o hipertensión significativa no controlada no se ha establecido la seguridad de darolutamida, por lo que se desaconseja su uso.

El tratamiento puede mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

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

Por presentar igual mecanismo de acción enzalutamida, apalutamida y darolutamida no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos mientras no exista evidencia que demuestre beneficio.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Nubeca® (darolutamida) para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica, que cumplan los siguientes criterios:

- alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSDAT) < 6 meses)
- niveles de PSA ≥ 2 ng/ml, con niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dl o 1,7 nmol/l durante el tratamiento con agonista o antagonista LHRH o tras orquectomía bilateral
- sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico recomendable por PET-TAC colina, y sobre todo por el PSMA PET/TC.

- buen estado funcional (ECOG 0-1)
- valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles
- análisis de las comorbilidades del paciente
- consideración de la medicación concomitante

Enzalutamida, apalutamida y darolutamida no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos.

La elección entre darolutamida y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. (Acceso marzo 2020).
2. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol*. 1 de febrero de 2018;20(2):201-11
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int*. 19 de septiembre de 2012;110(11b):E701-6.
4. Parker C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gillessen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Heidenreich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 de septiembre de 2015;26(suppl_5):v69-77.
5. EAU Guideline 2017: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_3
6. García de Paredes Esteban JC, Emilio Alegre del Rey EJ, Asensi Díez R. Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH. *Farm Hosp* 2017. Jul 1; 41(4): 550-558.
7. Informe GENESIS-SEFH. Enzalutamida en cáncer de próstata resistente a castración no metastásico de alto riesgo. Fecha redacción junio 2019. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>. (Último acceso: abril 2020)
8. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de próstata. [Internet]. [citado 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata>
9. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(9).
10. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. [internet]. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. 2019. [Consulta: 18/11/2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>.
11. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):451-9.
12. Smith MR, Kabbinar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918-25.
13. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800-6.
14. Nguyen T, Boldt RG, Rodrigues G. Prognostic Factors for Prostate Cancer Endpoints Following Biochemical Failure: A Review of the Literature. *Cureus*. enero de 2015;7(1):e238
15. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077-85.
16. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10:x251-8
17. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2017;35(27):3097-104.
18. Mori A, Hashimoto K, Korok Y, Bin-Chia Wu D, Masumori N. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. *Curr Med Res Opin*. 2019 Oct;35(10):1745-1750. doi: 10.1080/03007995.2019.1619543
19. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
20. Ficha técnica de Nubeqa® (darolutamida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf. (Acceso abril 2020).
21. European Public Assessment Report (EPAR): Nubeqa® (darolutamida). N° Procedimiento: EMEA/H/C/004790/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Acceso abril 2020)
22. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235-46.
23. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040-9.

24. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp.* octubre de 2011;35(9):501-14.
25. Cassinello J, Arranz JÁ, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 1 de enero de 2018;20(1):57-68.
26. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, M. De Santis M, et al. EAU - ESTRO – ESUR -SIOG Guidelines on prostate Cancer 2019. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
27. Pajouhesh H, Lenz GR. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx.* 2005 Oct;2(4):541-53. doi: 10.1602/neurorx.2.4.541. PMID: 16489364; PMCID: PMC1201314.
28. European Public Assessment Report (EPAR): Xtandi ® (enzalutamida). N° Procedimiento: EMEA/H/C/002639/II/0039/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso abril 2020)
29. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 de junio de 2018;378(26):2465-74.
30. European Public Assessment Report (EPAR): Erleada ® (apalutamida). N° Procedimiento: EMEA/H/C/004452/II/0001. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf. (Acceso abril 2020)
31. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18.
32. Small, E. et al. Final Survival Results From SPARTAN, a Phase 3 Study of Apalutamide (APA) vs Placebo (PBO) in Patients (pts) With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). Disponible en: <https://meetinglibrary.asco.org/record/187437/abstract>.
33. Sternberg C, Fizazi K, Saad F, Shore N, De Giorgi U, Penson D, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197-2206.
34. Roviello G, Gatta Michelet MR, D'Angelo A, et al. Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol.* 2019.
35. Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, et al. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer.* 2019 Oct;17(5):e871-e877.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)

Subdirección General de Optimización e Integración Terapéutica
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Urología, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, el Foro Español de Diabetes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.