

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE DAROLUTAMIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN SIN METÁSTASIS (CPRCnm) EN ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD METASTÁSICA

1. RESUMEN

El tratamiento del cáncer de próstata avanzado o que presenta recidiva tras el tratamiento primario se basa principalmente en la inhibición de la vía del receptor androgénico. La forma inicial de recidiva de los pacientes sometidos a prostatectomía o radioterapia radical como tratamiento inicial del tumor primario es la elevación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA), con frecuencia sin detección de metástasis a distancia, situación conocida como recidiva bioquímica. La utilización precoz de la privación androgénica en este escenario evoluciona en un número elevado de casos a la resistencia a la castración sin detección radiológica de enfermedad, consistente exclusivamente en la elevación del PSA, situación definida como cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis o no metastásico (CPRCnm). Entre estos pacientes, el pronóstico, definido como riesgo de aparición de metástasis, viene determinado la dinámica del PSA, considerándose como grupo de alto riesgo de diseminación metastásica los pacientes con tiempo de duplicación del PSA inferior a 10 meses.

Hasta la reciente publicación de los ensayos aleatorizados en esta indicación, no existía un tratamiento que pudiese ser considerado como estándar. En este contexto se desarrolló el estudio ARAMIS, aleatorizado, en fase III, que comparó darolutamida, inhibidor de la vía del receptor androgénico, como brazo experimental, y placebo, como brazo control del estudio en pacientes con CPRCnm con tiempo de duplicación del PSA inferior a 10 meses. Los resultados del estudio ARAMIS, con beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de metástasis y, posteriormente, en la supervivencia global condujeron a la aprobación del fármaco en las siguientes condiciones:

- Darolutamida, con dosis de 600 mg (dos comprimidos de 300 mg), dos veces al día por vía oral.
- Indicado en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis (CPRCnm) en situación de alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, definida como tiempo de duplicación del PSA inferior a 10 meses.

Posología

La dosis recomendada es de 600 mg de darolutamida (dos comprimidos de 300 mg) tomados dos veces al día, lo que equivale a una dosis diaria total de 1200 mg. Durante el tratamiento con darolutamida se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Forma de administración

Nubeqa se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con alimentos.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis, la dosis debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis juntas para compensar la dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si el paciente sufre una toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable se debe interrumpir o reducir la administración a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Después se puede reanudar el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día. No se recomienda reducir la dosis por debajo de 300 mg dos veces al día porque no se ha establecido la eficacia.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.^{[1][2][3][4][5][6][7][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29][30][31][32][33][34][35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45][46][47][48][49][50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62][63][64][65][66][67][68][69][70][71][72][73][74][75][76][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94][95][96][97][98][99][100]} Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m²) que no recibían hemodiálisis, la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.^{[1][2][3][4][5][6][7][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29][30][31][32][33][34][35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45][46][47][48][49][50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62][63][64][65][66][67][68][69][70][71][72][73][74][75][76][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94][95][96][97][98][99][100]} Dado que la exposición podría aumentar, los pacientes se deben vigilar de cerca para detectar reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.^{[1][2][3][4][5][6][7][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29][30][31][32][33][34][35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45][46][47][48][49][50][51][52][53][54][55][56][57][58][59][60][61][62][63][64][65][66][67][68][69][70][71][72][73][74][75][76][77][78][79][80][81][82][83][84][85][86][87][88][89][90][91][92][93][94][95][96][97][98][99][100]} Se dispone de datos limitados sobre la farmacocinética de darolutamida en casos de insuficiencia hepática moderada. Darolutamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Dado que la exposición podría aumentar, los pacientes se deben vigilar de cerca para detectar reacciones adversas. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de la escala Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es de 300 mg dos veces al día.

Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina de pecho grave/inestable, injerto anastomótico en arteria periférica/coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de darolutamida. Si se prescribe NUBEQA, los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa se tratarán conforme a los protocolos establecidos.

Población pediátrica

El uso de darolutamida en la población pediátrica para la indicación del tratamiento del CPRCnm no es apropiado.

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso de inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp durante el tratamiento con darolutamida puede disminuir la concentración plasmática de darolutamida y no se recomienda, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. Se debe considerar la elección de un medicamento concomitante alternativo con menos potencial de inducción del CYP3A4 o la P-gp. Se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas a los sustratos de la BCRP, el OATP1B1 y el OATP1B3, dado que la administración conjunta con darolutamida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos sustratos. Se debe evitar la administración conjunta con rosuvastatina, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica. El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT. En los pacientes con antecedentes de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de Torsade de pointes antes de iniciar NUBEQA.

Información sobre excipientes

NUBEQA contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

La escala ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico no contempla estrictamente el escenario de CPRCnm. Debido a que en el ensayo ARAMIS darolutamida mostró beneficio de supervivencia global (SG) respecto a placebo como brazo de tratamiento estándar, dicho escenario se situaría dentro del supuesto de tratamientos no curativos con beneficio de SG. Sin embargo, en el formulario correspondiente, la escala ESMO contempla un máximo de 24 meses de mediana de SG para el brazo estándar. En el ensayo ARAMIS, con una mediana de tiempo de seguimiento de 29 meses, en el análisis final de SG no se alcanzó la mediana de SG ni en el brazo experimental con darolutamida ni en el brazo estándar (1). Si se ignora el límite descrito de 24 meses, teniendo en cuenta

que la razón de riesgo (HR) de la SG en el ensayo fue de 0,69 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,53-0,88), pero la diferencia de SG a los 3 años resultó menor al 10% (83% para darolutamida y 77% para placebo), la puntuación de la escala ESMO de magnitud del beneficio clínico sería de 3.

Existe un análisis de calidad de vida en el ensayo, con mantenimiento de la misma respecto al placebo. Este factor, podría considerarse de forma indirecta como un aspecto positivo, ante la ausencia de deterioro de la calidad de vida, por lo que se podría conceder el punto asignado a la misma dentro de la escala. Sin embargo, estrictamente hablando, dado que no existe mejoría de la calidad de vida, que es el criterio para conceder el punto adicional a la escala, la puntuación final de darolutamida como tratamiento del CPRCnm con alto riesgo de metástasis será de 3.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

Tamaño de la muestra, criterios de inclusión en el estudio y elección del brazo control:

El estudio ARAMIS incluyó 1509 pacientes con CPRCnm con alto riesgo de aparición de metástasis, definido mediante tiempo de duplicación del PSA inferior o igual a 10 meses (2). Los pacientes debían tener un PSA de al menos 2 ng/mL y un índice de ECOG de *performance status* (PS) de 0 o 1. La inexistencia de metástasis clínicamente detectables debía comprobarse mediante técnicas convencionales de diagnóstico, es decir tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis y un rastreo óseo isotópico completo, permitiéndose la presencia de ganglios linfáticos pélvicos por debajo de la bifurcación iliaca con tamaño inferior a 2 cm en su diámetro menor. Durante el curso del estudio los pacientes debían mantener el tratamiento con un análogo de LHRH si no se les había practicado una orquiectomía bilateral.

La población de estudio se caracteriza por haber presentado una elevación del PSA en curso de privación androgénica iniciada: tras una recidiva bioquímica, definida como progresión del PSA tras un tratamiento radical local; como tratamiento adyuvante a dicho tratamiento local; o como tratamiento único en enfermedad localizada. Esta situación debe coincidir con la ausencia de detección de metástasis a distancia con las técnicas de imagen convencionales. Además de ello, los pacientes debían presentar una velocidad de duplicación del PSA igual o inferior a 10 meses, población descrita como de elevado riesgo de desarrollo de metástasis (3).

Se trata de una situación relativamente frecuente en la clínica, sin un tratamiento estándar hasta la realización del ensayo ARAMIS y de los otros dos estudios publicados en idéntica indicación, con enzalutamida (PROSPER) (4) y apalutamida (SPARTAN) (5). Por dicho motivo, la elección de placebo como brazo control parece adecuada en el momento del diseño del estudio.

Otros criterios de inclusión y exclusión en el estudio responden a motivos de seguridad de la población incluida. El estudio permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de crisis comiciales o situaciones con predisposición a las mismas, a diferencia de los otros dos estudios mencionados, debido a la escasa o nula repercusión de darolutamida sobre el sistema nervioso central (6).

Aleatorización, estratificación y tratamiento del estudio: Los pacientes se aleatorizaron de forma centralizada, con una proporción 2:1, a recibir darolutamida 600 mg dos veces al día (n = 955) o la dosis correspondiente de placebo (n = 554). La asignación y la administración del tratamiento se realizaron mediante el sistema de doble ciego. La aleatorización se llevó a cabo estratificando a los pacientes según el tiempo de duplicación del PSA (menor o igual a 6 meses o superior a 6 meses) y la utilización de agentes anti-resortivos del hueso (sí o no). Esta estratificación se justifica por el hecho de que el riesgo de aparición de metástasis presenta una relación logarítmica creciente con la mayor velocidad de elevación del PSA (7); y la administración de agentes dirigidos al hueso, específicamente denosumab, ha demostrado un retraso en la aparición de metástasis óseas en pacientes con CPRCnm (8).

Datos demográficos y características basales de los pacientes: Las características de los pacientes se mostraron en general equilibradas entre ambos grupos. Únicamente hubo diferencias en la proporción de pacientes con ganglios linfáticos pélvicos (17% en el grupo con darolutamida y 29% en el grupo con placebo). La mediana de edad fue de 74 años en ambos grupos. Como dato de interés, aproximadamente un 70% de los pacientes presentaba un tiempo de duplicación del PSA menor a 6 meses, lo que indica una población de alto riesgo de progresión. Las características de los pacientes distribuidas en ambos brazos están reflejadas en la tabla proveniente del artículo original.

Table 1. Patient Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.*		
Characteristic	Darolutamide (N=955)	Placebo (N=554)
Median age (range) — yr	74 (48–95)	74 (50–92)
Geographic region — no. (%)		
North America	108 (11)	76 (14)
Asia-Pacific	119 (12)	67 (12)
Rest of the world†	728 (76)	411 (74)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	86.2 (2.6–337.5)	84.2 (0.5–344.7)
Presence of lymph nodes on central imaging review — no. (%)		
Yes	163 (17)	158 (29)
No	792 (83)	396 (71)
Median serum PSA level (range) — ng/ml	9.0 (0.3–858.3)	9.7 (1.5–885.2)
PSA doubling time		
Median (range) — mo	4.4 (0.7–11.0)	4.7 (0.7–13.2)
≤6 mo — no. (%)	667 (70)	371 (67)
>6 mo — no. (%)	288 (30)	183 (33)
Median serum testosterone level (range) — nmol/liter‡	0.6 (0.2–25.9)	0.6 (0.2–7.3)
ECOG performance status — no. (%)§		
0	650 (68)	391 (71)
1	305 (32)	163 (29)
Use of bone-sparing agent — no. (%)		
Yes	31 (3)	32 (6)
No	924 (97)	522 (94)
Previous hormonal therapy agents received — no. (%)¶		
One	177 (19)	103 (19)
Two or more	727 (76)	420 (76)
Not applicable	51 (5)	31 (6)

Objetivos y diseño estadístico del estudio: El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (SLM), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la confirmación mediante técnicas de imagen de la presencia de metástasis a distancia, o la muerte por cualquier causa, lo que aconteciese primero. A pesar de que en la mayoría de ensayos de cáncer de próstata avanzado, suele elegirse la supervivencia global (SG) como objetivo principal debido a la evidente relevancia del mismo, en el estudio ARAMIS, así como en los otros dos estudios publicados en la misma población de CPRCnm, la elección de la SLM respondió a la propia relevancia clínica del mismo en cuanto a evitar la aparición de un evento de clara repercusión sobre el desarrollo de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes, además de facilitar la detección de un beneficio estadístico para un tratamiento potencialmente útil. Existen evidencias publicadas de la posible subrogación de la SLM como objetivo respecto a la SG, tanto procedente de datos del estudio SPARTAN (9) como externos a los estudios de los cuales estamos hablando (10).

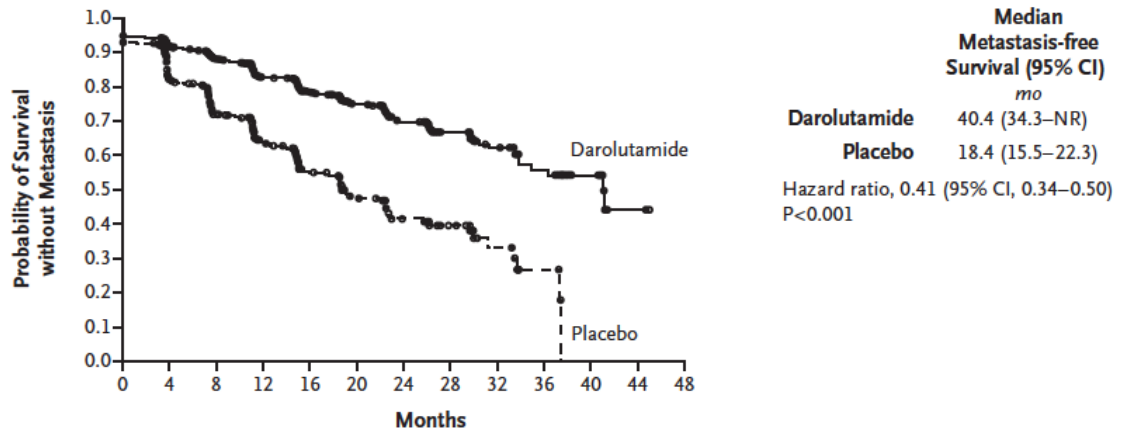
Objetivos secundarios fueron: supervivencia global, tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo hasta la aparición del primer evento esquelético sintomático y tiempo hasta la administración de la primera quimioterapia citotóxica. Todos los objetivos secundarios son de relevancia clínica para los pacientes y se hallaban adecuadamente definidos en el protocolo.

Objetivos exploratorios fueron: supervivencia libre de progresión, tiempo hasta el primer procedimiento invasivo relacionado con el cáncer de próstata, tiempo hasta el inicio de la siguiente terapia antineoplásica, tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta la remisión del PSA, tiempo hasta el deterioro del PS según índice de ECOG y calidad de vida.

El tamaño de la muestra se calculó a partir del objetivo primario del estudio, la SLM. A partir de la asunción de una HR de 0,71 para metástasis o muerte en el brazo de darolutamida, se calculó una muestra de 1500 pacientes, teniendo en cuenta una aleatorización con ratio 2:1 para los brazos de darolutamida y placebo. Ello aportaría, con alrededor de 385 eventos para el objetivo primario, una potencia del 91% para detectar una diferencia estadísticamente significativa en la SLM, mediante el uso de una prueba de *log-rank*, con un nivel de significación de dos colas de 0.05. En el análisis se incluyó la muestra por intención de tratar, correspondiente a todos los pacientes sometidos a aleatorización. Los pacientes a los que se detectó retrospectivamente la presencia de metástasis en las exploraciones basales se les asignó haber presentado el evento en el momento de la aleatorización. Se censuró a los pacientes libres de evento con fecha de la última evaluación. Para calcular la supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, con las correspondientes medianas e IC del 95%. Para el cálculo de la HR se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El análisis de los objetivos secundarios y exploratorios se realizó de manera similar, con alguna excepción.

Resultados del estudio ARAMIS: Darolutamida demostró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo con una HR 0,41 (IC 95%: 0,34-0,50; $p < 0,001$). La mediana de SLM fue 40,4 meses (IC 95%: 34,3 a no alcanzada) para darolutamida frente a 18,4 meses (IC 95%: 15,5-22,3) para placebo. Este análisis se realizó tras 437 eventos para el objetivo primario. El beneficio de SLM se demostró de manera uniforme en todos los subgrupos de pacientes previamente establecidos en el protocolo: tiempo de duplicación del PSA (> 6 meses o ≤ 6 meses), uso de terapia anti-resortiva ósea (sí o no), valor basal del PSA (> 20 ng/mL, > 10 a ≤ 20 ng/mL o ≤ 10 ng/mL; o bien por encima o por debajo de la mediana), valor de Gleason (≤ 7 o > 7), edad (< 65 , 65-74, 75-84 o ≥ 85 años), área geográfica (Norte América, Asia-Pacífico o resto del mundo), presencia de adenopatías regionales (sí o no), valor de ECOG basal (0 o 1), grupo étnico (blanco, asiático, hispano u otro) y número de tratamientos hormonales previos (1 o ≥ 2).

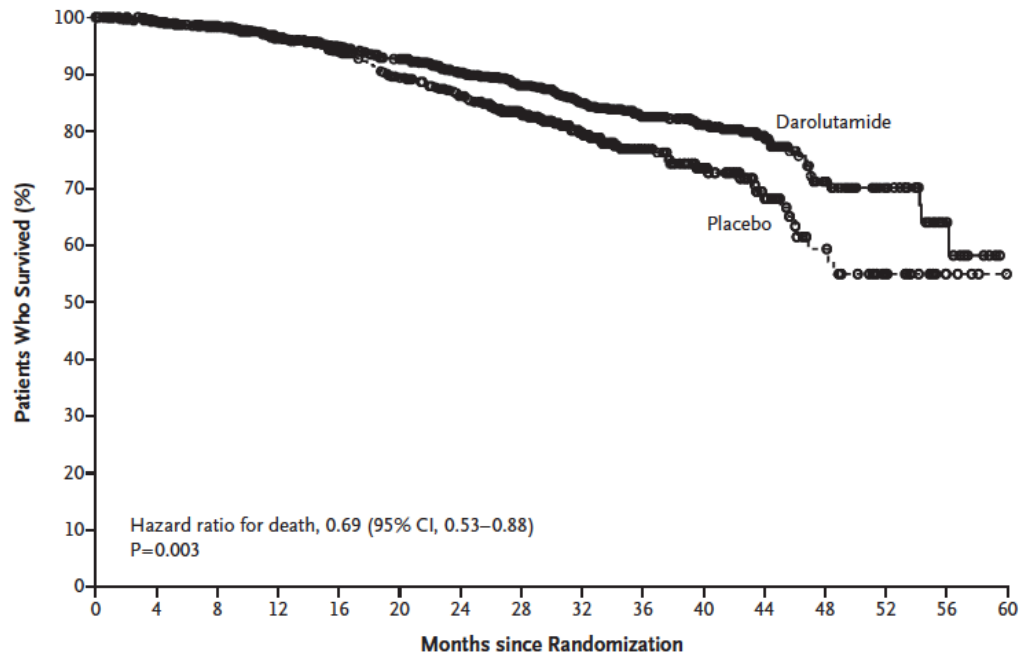
A Kaplan–Meier Analysis of Metastasis-free Survival



No. at Risk

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

El resultado del análisis final de la SG ha sido publicado con posterioridad (1). Dicho análisis se realizó tras 254 eventos de muerte: 148 (15%) en el grupo de darolutamida y 106 (19%) en el grupo de placebo. La proporción de pacientes vivos a los 3 años de la aleatorización fue 83% (IC 95%: 80-86) con darolutamida y 77% (IC 95%: 72-81) con placebo. La HR de la SG fue 0,69 (IC 95%: 0,53-0,88; p = 0,003), favorable a darolutamida.



No. at Risk

Darolutamide	955	932	908	863	816	771	680	549	425	293	214	129	69	37	12	0
Placebo	554	530	497	460	432	394	333	261	182	130	93	54	28	16	4	0

Darolutamida demostró un beneficio estadísticamente significativo en el resto de objetivos secundarios. Darolutamida demostró un incremento significativo en la mediana de tiempo hasta la progresión del dolor respecto a placebo, 40,3 meses

frente a 25,4 meses, respectivamente, con HR 0,65 (IC 95%: 0,53-0,79; $p < 0,001$). Respecto al tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, a los 3 años un 96% en el grupo de darolutamida y un 92% en el grupo de placebo se mostraron libres de evento, con HR 0,48 (IC 95%: 0,29-0,82; $p = 0,005$) a favor de darolutamida. Así mismo, darolutamida se asoció a un mayor tiempo hasta la administración de la primera quimioterapia citotóxica, con HR 0,58 (IC 95%: 0,44-0,76; $p < 0,001$); a los 3 años no habían recibido quimioterapia un 83% de los pacientes en el brazo de darolutamida y un 75% en el brazo de placebo. Estos objetivos secundarios traducen un beneficio del fármaco respecto al retraso de empeoramiento o instauración de situaciones que suponen una repercusión negativa en la situación o la perspectiva del paciente. Tanto la progresión del dolor como los eventos esqueléticos y la administración de quimioterapia y, por supuesto, de forma evidente, el fallecimiento responden a dicha aseveración.

La siguiente tabla incluye los resultados a 3 años de los objetivos secundarios y algunos objetivos exploratorios.

Table 2. Secondary and Exploratory End Points at 3 Years in the Intention-to-Treat Population.

End Point	Darolutamide (N=955)	Placebo* (N=554)	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Secondary end points				
Overall survival				
Patients who were alive — % (95% CI)	83 (80–86)	77 (72–81)	0.69 (0.53–0.88)	0.003
No. who died	148	106		
Time to pain progression‡				
Patients who had not had event — % (95% CI)	53 (47–60)	32 (22–43)	0.65 (0.53–0.79)	<0.001
No. of events	251	178		
Time to first use of cytotoxic chemotherapy				
Patients who had not received cytotoxic chemotherapy — % (95% CI)	83 (80–86)	75 (69–80)	0.58 (0.44–0.76)	<0.001
No. of events	127	98		
Time to first symptomatic skeletal event				
Patients who had not had event — % (95% CI)	96 (95–98)	92 (89–96)	0.48 (0.29–0.82)	0.005
No. of events	29	28		
Exploratory end points				
Time to first prostate cancer–related invasive procedure				
Patients who had not had event — % (95% CI)	94 (92–96)	87 (83–90)	0.42 (0.28–0.62)	
No. of events	45	53		
Time to initiation of subsequent antineoplastic therapy				
Patients who had not had event — % (95% CI)	88 (85–91)	70 (64–76)	0.36 (0.27–0.48)	
No. of events	85	105		

Líneas posteriores de tratamiento: En el estudio ARAMIS, en el grupo placebo 307 pacientes (55%) recibieron como siguiente tratamiento darolutamida u otra terapia con beneficio demostrado en la SG. De ellos, 170 pacientes (31%) recibió darolutamida tras la apertura del ciego, mientras 137 pacientes recibieron algún otro tratamiento con beneficio en SG, un 14% docetaxel. Entre los pacientes del grupo de darolutamida, 141 pacientes (15%) recibieron un siguiente tratamiento con beneficio en SG, de los cuales 82 (9%) recibieron docetaxel.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El ensayo ARAMIS incluyó diversas escalas y cuestionarios validados de medición de parámetros relacionados con la calidad de vida. Se utilizó la escala y cuestionario BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) para medir la intensidad y la interferencia del dolor. Para la medición de la calidad de vida se utilizó el cuestionario FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), la subescala específica para cáncer de próstata del FACT-P (FACT-P PCS) y el EQ-5D-3L (*EuroQol Group 5-dimension 3-level*). Para la valoración de los síntomas se utilizó la subescala de síntomas urinarios del EORTC-QLQ-PR25 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire*). Las evaluaciones se realizaron en el momento del inicio del tratamiento a las 16 semanas y al final del tratamiento; y BPI-SF y FACT-P PCS cada 16 semanas durante todo el desarrollo del estudio. Para la comparación de las variables de calidad de vida se utilizó un modelo de análisis de la covarianza que comparó las áreas bajo la curva (AUC) ajustadas en el tiempo entre los dos grupos. Además de ello, se estimó la media de los mínimos cuadrados y los IC del 95% para ambos grupos y para la diferencia entre ambos (2,11).

Como hemos apuntado, darolutamida produjo un retraso significativo en el empeoramiento del dolor: 40,3 meses frente a 25,4 meses con placebo, con HR 0,65 (IC 95%: 0,53-0,79; $p < 0,001$).

Los valores de calidad de vida comunicados por los pacientes fueron similares entre los grupos de darolutamida y placebo. Las diferencias de las medias de los mínimos cuadrados ajustadas en el tiempo de los valores de las AUC favorecieron de forma consistente darolutamida respecto a placebo y resultaron significativas para BPI-SF, FACT-P y la subescala de síntomas urinarios del EORTC-QLQ-PR25, aunque no se alcanzaron límites clínicamente significativos.

La interpretación de estos resultados hay que llevarla a cabo teniendo en cuenta que se trata de una población libre de metástasis y, por tanto, con escasa repercusión sintomática. Por tanto, el hecho de que el tratamiento con darolutamida como mínimo no empeora la calidad de vida de los pacientes es un dato que hay que considerar favorable a darolutamida. A ello se añade el beneficio de mantener a los pacientes sin progresión del dolor durante un tiempo significativamente superior.

c. Revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles

Se han publicado cuatro metaanálisis recientes que incluyen los tres estudios aleatorizados que comparan un agente hormonal con placebo: PROSPER, con enzalutamida; SPARTAN, con apalutamida; y ARAMIS, con darolutamida.

Roviello et al han comunicado un beneficio de la SLM en el análisis combinado de los tres ensayos, con HR 0,32 (IC 95%: 0,25-0,41; $p < 0,00001$) (12). En este mismo metaanálisis se realizó un análisis por subgrupos, demostrando un mayor beneficio en aquellos pacientes con valor de PS de ECOG de 0. *Hird et al* reproducen los resultados para la SLM, con una HR de 0,32 (IC 95%: 0,25-0,41), analizando la SG, con una HR de 0,74 (IC 95%: 0,61-0,90), ambas a favor de la intervención respecto al placebo (13). Un tercer metaanálisis (*Kumar et al*) de nuevo reprodujo los resultados con valores idénticos para SLM, con HR de 0,32 (IC 95%: 0,25-0,41) y SG, con HR 0,74 (IC 95%: 0,61-0,91) (14). Este metaanálisis comparó los tres fármacos entre sí,

considerando que la SLM resultó inferior para darolutamida respecto a los otros dos fármacos, sin diferencias en la SG. Estos últimos resultados parecen reproducirse en el cuarto metaanálisis, que no compara el conjunto de los tres estudios respecto a placebo (15).

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

En el contexto del estudio ARAMIS, así como tampoco en los otros dos estudios publicados, no se han comunicado datos o resultados en relación al posible papel de biomarcadores con valor pronóstico o predictor.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Darolutamida es un nuevo antiandrógeno que, por su mecanismo de acción y resultados paralelos puede equipararse a otros fármacos similares como enzalutamida y apalutamida y posiblemente a acetato de abiraterona. Enzalutamida y abiraterona poseen indicación en CPRC metastásico, tanto en primera como en segunda línea, antes o después de quimioterapia. Considerando que existe el escenario de CPRCnm, la demostración de beneficio tanto en SLM como en SG de darolutamida (como enzalutamida y apalutamida) en pacientes con CPRCnm implicaría la indicación de estos fármacos en una fase evolutiva anterior al estadio metastásico. Por otra parte, se ha demostrado que la administración de un segundo agente hormonal de forma secuencial tras la progresión a un primero no ha demostrado beneficio alguno (16-18). Ello quiere decir que en caso de utilizarse darolutamida en la situación de CPRCnm evitaría la administración del fármaco, así como de cualquier otro agente hormonal en la fase de CPRC metastásico. En cualquier caso, si atendemos al beneficio de SLM y SG, no debería existir objeción en este sentido.

Hemos de considerar, no obstante, la prolongación del tiempo de administración de darolutamida en situación de CPRCnm, que es mayor a la que el paciente dispondría en caso de situación de CPRC metastásico. En los ensayos en situación metastásica con enzalutamida y abiraterona en primera línea, la mediana de duración del tratamiento fue de 16,6 y 16,5 meses, respectivamente (19,20). En el estudio ARAMIS, la mediana del tiempo de exposición a darolutamida fue 25,8 meses, con un 49% de los pacientes aún en tratamiento a una mediana de seguimiento de 29 meses. No hay que olvidar que se trata de pacientes sin enfermedad metastásica detectable y asintomáticos, por lo que no es posible definir de manera clara la repercusión a largo plazo de una exposición prolongada al fármaco. La toxicidad descrita con darolutamida en el ensayo fue de un 24,7% de pacientes con eventos adversos grado 3-4 y un 15,8% de eventos adversos severos con un 19,5% y un 12,6% respectivamente en el grupo de placebo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en eventos adversos concretos respecto a placebo, a diferencia de enzalutamida y apalutamida en sus respectivos ensayos, donde sí se apreciaron mayores diferencias en contra del brazo con tratamiento activo (4,5).

No obstante, la situación puede verse modificada a partir de la incorporación de los fármacos con acción hormonal (abiraterona, enzalutamida y apalutamida) a la primera línea de tratamiento junto con terapia de privación androgénica en situación de cáncer de próstata hormonosensible metastásico, atendiendo al beneficio obtenido en SG.

Darolutamida se halla en fase de investigación en ensayo clínico aleatorizado fase III en dicho escenario en combinación con docetaxel en el ensayo ARASENS (21).

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

Darolutamida, con su nombre comercial Nubeqa, fue aprobada por la *Food and Drug Administration (FDA)* con fecha 30 de julio de 2019 con la indicación de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.

Con posterioridad, con fecha 27 de marzo de 2020, darolutamida, con su nombre comercial Nubeqa, ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con la indicación de tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.

b. Guías de práctica clínica internacionales

La guía de cáncer de próstata de la ESMO (*European Society of Medical Oncology*) establece en sus recomendaciones que darolutamida, junto a enzalutamida y apalutamida, debería considerarse como opciones de tratamiento de los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis en TC y rastreo óseo isotópico con alto riesgo de desarrollo de metástasis, con nivel de recomendación I, B y puntuación de la escala de magnitud del beneficio ESMO v 1.1 de 3 (22).

La guía de cáncer de próstata de la EAU (*European Association of Urology*) no ha sido actualizada tras los resultados de beneficio de la SG. No obstante, se recomienda ofrecer darolutamida, además de apalutamida y enzalutamida, a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico con alto riesgo de desarrollar metástasis (definido como tiempo de duplicación del PSA < 10 meses) con el objetivo de prolongar el tiempo libre de metástasis, con un nivel de recomendación fuerte (23).

Las guías actualizadas de cáncer de próstata de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), versión 3.2020 clasifican darolutamida, de nuevo junto a enzalutamida y apalutamida, como opción de preferencia para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin detección de metástasis mediante técnicas convencionales de imagen con tiempo de duplicación del PSA < 10 meses, con categoría de recomendación 1, que es la máxima para las guías (24).

c. Guía SEOM más reciente

La última guía SEOM esta a punto de ser publicada en el momento de la redacción de este informe y contempla la adición de Darolutamida, así como también Enzalutamida y Apalutamida, a la terapia de privación androgénica en el escenario de cáncer de próstata resistente a castración sin metástasis con nivel de evidencia I y grado de recomendación A, en base a los resultados de mejoría en la supervivencia libre de metástasis y supervivencia global que han demostrado el estudio ARAMIS y los estudios PROSPER y SPARTAN. Poniendo en valor el balance entre el beneficio del

tratamiento y la potencial toxicidad del mismo dado el amplio tiempo de exposición esperado al tratamiento en un contexto clínico asintomático. (25).

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

Los resultados de los ensayos con un nuevo agente hormonal, enzalutamida, abiraterona, apalutamida y darolutamida, con beneficio de la SG demostrado en los diferentes estados de la evolución del cáncer de próstata con todos los fármacos, se han de interpretar bajo la lectura de que el paciente ha de recibir alguno de estos fármacos en algún momento durante la secuencia de tratamientos sistémicos para el cáncer de próstata. Sin embargo, no está claro, por ausencia de comparaciones directas, cual es el situación indicada para obtener el mayor beneficio. Desde un abordaje pragmático, probablemente el momento adecuado sea aquel en que el paciente se encuentre y sea factible utilizar el fármaco, bien sea la enfermedad metastásica hormonosensible o resistente a la castración o la situación de resistencia a la castración sin evidencia de metástasis. Por tanto, ante la evidencia de beneficio de SLM y SG, debería plantearse la prescripción de darolutamida en los pacientes con CPRCnm.

Otros parámetros de relevancia clínica cuyo beneficio en el estudio juegan a favor de darolutamida tienen relación con procesos de evidente influencia en el bienestar del paciente. En el estudio ARAMIS, el retraso en la aparición de metástasis, ya mencionado como objetivo primario del ensayo, el retraso en la aparición de eventos esqueléticos sintomáticos y el retraso en el empeoramiento del dolor repercuten positivamente en la situación y presumiblemente en la calidad de vida de los pacientes. Además de ello, el retraso en la administración de quimioterapia es percibido positivamente en general por parte del paciente.

No obstante, la elección del tratamiento vendrá condicionada por la disponibilidad del fármaco y las terapias administradas con anterioridad. Otro aspecto muy relevante para tener en cuenta es la toxicidad, tanto durante la administración del tratamiento como a largo plazo.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

En el apartado anterior, se han descrito los beneficios obtenidos por darolutamida en los pacientes con CPRCnm, entre los cuales, los principales son, de forma evidente, la SG y la SLM.

Los estudios de calidad de vida realizados en el estudio ARAMIS mostraron que los pacientes tratados con darolutamida no presentaron deterioro en ninguno de los parámetros estudiados, lo que implica, en una población previamente asintomática en general, una adecuada tolerancia al tratamiento. De hecho, la incidencia de efectos secundarios grados 3 y 4 es en general muy baja, sin diferencias llamativas entre los pacientes tratados con darolutamida o con placebo. No obstante, hay que tener en cuenta un incremento en eventos cardiovasculares, específicamente hipertensión

arterial, arritmias, eventos coronarios e insuficiencia cardiaca, tanto en eventos totales como grados 3-4, como se aprecia en la tabla adjunta.

Table 3. Adverse Events of Interest in the Safety Population during the Double-Blind Period.*

Adverse Event	Darolutamide (N=954)			Placebo (N=554)		
	Any Grade	Grade 3 or 4	EAIR for Any Grade per 100 Patient-Yr	Any Grade	Grade 3 or 4	EAIR for Any Grade per 100 Patient-Yr
	<i>no. of patients (%)</i>			<i>no. of patients (%)</i>		
Fatigue	126 (13.2)	4 (0.4)	8.3	46 (8.3)	5 (0.9)	7.4
Bone fracture†	52 (5.5)	10 (1.0)	3.4	20 (3.6)	5 (0.9)	3.2
Fall, including accident	50 (5.2)	9 (0.9)	3.3	27 (4.9)	4 (0.7)	4.3
Weight decrease, any event	40 (4.2)	0	2.6	14 (2.5)	0	2.2
Asthenic condition‡	38 (4.0)	2 (0.2)	2.5	17 (3.1)	2 (0.4)	2.7
Rash§	30 (3.1)	2 (0.2)	2.0	6 (1.1)	1 (0.2)	1.0
Seizure, any event	2 (0.2)¶	0	0.1	1 (0.2)	0	0.2
Mental-impairment disorder	19 (2.0)	3 (0.3)	1.3	10 (1.8)	0	1.6
Depressed-mood disorder	21 (2.2)	1 (0.1)	1.4	10 (1.8)	0	1.6
Hypertension	74 (7.8)	33 (3.5)	4.9	36 (6.5)	13 (2.3)	5.8
Hot flush	57 (6.0)	0	3.8	25 (4.5)	0	4.0
Cardiac arrhythmia **††	70 (7.3)	17 (1.8)	4.6	24 (4.3)	4 (0.7)	3.8
Coronary-artery disorder ‡‡	38 (4.0)	19 (2.0)	2.5	15 (2.7)	2 (0.4)	2.4
Heart failure §§	18 (1.9)	4 (0.4)	1.2	5 (0.9)	0	0.8

Entre los diferentes fármacos similares, apalutamida y enzalutamida, en los otros dos ensayos similares, parece que la incidencia de eventos adversos de darolutamida muestra un perfil más favorable, teniendo en cuenta las reservas que suponen la comparación de estudios diferentes con poblaciones, aunque similares, distintas.

- c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

El análisis predeterminado de subgrupos demostró beneficio en el objetivo primario en todos los subgrupos de pacientes estudiados: tiempo de duplicación del PSA, uso de agentes anti-resortivos, niveles basales de PSA, valor de Gleason, edad, raza, área geográfica, presencia de afectación ganglionar regional, valor de ECOG y número de terapias hormonales previas. Por dicho motivo, no es posible discriminar con precisión la existencia de algún grupo de pacientes con mayor beneficio del tratamiento con darolutamida.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

- a. Innovación

Aunque provocada por el tratamiento precoz con privación androgénica en pacientes con elevación del PSA con o sin afectación neoplásica local, pero sin metástasis, la situación de CPRCnm, especialmente con alto riesgo de diseminación, es relativamente frecuente y hasta el momento de la publicación y posterior aprobación de darolutamida, así como enzalutamida y apalutamida, una necesidad no cubierta

con los tratamientos disponibles. Darolutamida supone cubrir esta necesidad y probablemente un paso más en el desarrollo y demostración del beneficio del tratamiento precoz en los pacientes con cáncer de próstata.

Un punto que merece ser considerado es el uso de las técnicas de imagen disponibles. La clasificación de CPRCnm se realiza mediante técnicas convencionales, es decir la TC y el rastreo óseo isotópico, con ciertas limitaciones a la hora de afinar la detección de las metástasis. Las técnicas de más reciente incorporación, como la resonancia magnética de difusión (o de cuerpo entero) y la tomografía por emisión de positrones ligada a TC (PET-TC) con diferentes trazadores, especialmente 18F-colina y sobre todo los trazadores ligados al antígeno prostático específico de membrana (PSMA) han mostrado una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de las metástasis. En diferentes estudios, estas técnicas han permitido reclasificar como metastásicos una proporción no pequeña de pacientes clasificados como CPRCnm con TC y rastreo isotópico. En un estudio reciente con 635 pacientes con recidiva bioquímica tras tratamiento local radical, la práctica de PET-TC con 68Ga-PSMA, detectó la presencia de metástasis en un porcentaje de pacientes dependiente del valor del PSA: 38% con PSA < 0,5 ng/mL, un 84% con PSA > 1 ng/mL y hasta un 86% con PSA > 2 ng/mL, que es el valor mínimo como criterio de inclusión en el ensayo ARAMIS (26).

- b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Al tratarse de un tratamiento oral, con un perfil de toxicidad favorable, no debe suponer un impacto relevante, tanto sobre el paciente como sobre los cuidadores. Esta afirmación viene reforzada por el hecho de que los análisis de calidad de vida en el estudio ARAMIS demuestra que el tratamiento con darolutamida en una población escasamente sintomática no modifica negativamente la calidad de vida de los pacientes.

Respecto a la carga económica para el paciente y la familia, en nuestro medio la mayoría de los pacientes reciben los tratamientos orales de alta complejidad, como es darolutamida, en el sistema público de salud y mediante dispensación hospitalaria, por lo que no debe suponer un coste adicional. Dicha repercusión sí existiría en caso de atención y dispensación en el ámbito de la medicina privada.

- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

Considerando de nuevo la baja incidencia de eventos adversos y la ausencia de repercusión negativa en la calidad de vida de los pacientes, es poco probable que el tratamiento suponga un impacto relevante en el sistema sanitario más allá del coste económico directo del fármaco. Posiblemente exista una relativa carencia de datos a más largo plazo, quedando este como único punto susceptible de estudio en el futuro, con especial atención en los eventos cardiovasculares y en la salud ósea, lo que podría realizarse mediante estudios de evidencia en vida real.

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Por el momento, no existe suficiente información para establecer claramente el número de pacientes en el escenario de CPRCnm. El uso de darolutamida y los otros agentes permitirá disponer de datos, tanto en incidencia como en los resultados en beneficio y seguridad de los pacientes.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Una cuestión no resuelta, y que probablemente no presente una resolución definitiva, es si el inicio precoz de un tratamiento como darolutamida y los fármacos similares aporta un beneficio añadido a su utilización en fases posteriores de la enfermedad.

Además de ello, la aparición de toxicidades a más largo plazo, especialmente cardiovasculares y esqueléticas, precisará de estudios de vida real, preferiblemente prospectivos, cuando se incorpore darolutamida al uso asistencial.

Por supuesto, el análisis y detección de biomarcadores predictores es un déficit común a la mayoría de neoplasias y, en este caso, al cáncer de próstata en todos sus estadios.

6. CONCLUSIONES

- **Categorización y breve resumen con un balance de los apartados anteriores**
- Cuando proceda, debe incluir una **propuesta de evaluaciones** (método de evaluación y momento de las evaluaciones) dirigida a facilitar la toma de decisiones para evitar prolongar tratamientos no eficaces.

Darolutamida ha demostrado beneficio en su objetivo primario, la SLM y en la SG, además de otros objetivos clínicamente relevantes, en el ensayo ARAMIS, frente a placebo, con 1509 pacientes con CPRCnm mediante técnicas de diagnóstico convencionales con tiempo de duplicación del PSA inferior a 10 meses, lo que significa un alto riesgo de progresión metastásica de la neoplasia. El perfil de toxicidad mostrado es muy favorable, con la consideración del aumento de eventos cardiovasculares, y la calidad de vida de los pacientes no presentó empeoramiento respecto al placebo.

Queda pendiente la observación a más largo plazo para descartar posibles eventos adversos y la consideración definida del momento óptimo de indicación de darolutamida y fármacos de efecto similar, sin olvidar el coste económico que puede suponer sobre el sistema de salud. No obstante estas observaciones, el beneficio clínico y su buena tolerancia sitúan a darolutamida como un fármaco que debe considerarse una de las opciones preferentes en la indicación de CPRCnm.

Es de gran importancia la detección adecuada de la progresión o pérdida del beneficio clínico, definida como aparición de metástasis, en los pacientes que han iniciado tratamiento con darolutamida. Por dicho motivo, es conveniente realizar un seguimiento adecuado, que incluye la determinación periódica del PSA y pruebas de imagen. Si se ha decidido o únicamente es posible realizar técnicas convencionales, el seguimiento debe realizarse con TC y rastreo óseo isotópico. En el ensayo ARAMIS, las exploraciones se repetían cada 16 semanas, lo que parece un intervalo adecuado.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Darolutamida debe ser una de las opciones preferentes que han demostrado alto nivel de evidencia, cuando se decide realizar un tratamiento para los pacientes con CPRCnm. Debe realizarse un seguimiento adecuado para detectar posibles efectos secundarios a corto y largo plazo y para evaluar de forma dinámica el beneficio del tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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;383:1040-1049.
2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-1246.
3. Smith MR, Kabbinavar 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):2918-2925.
4. 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* 2018;378(26):2465-2474.
5. 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):1408-1418.
6. Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(2):207-219.
7. 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):3800-3806.
8. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46.
9. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Relationship between metastasis-free survival and overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(2):e180-e189.
10. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DBC, Masumori M. 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;35(10):1745-1750.

11. Fizazi K, Shore N, Tammela T, Kuss I, Le Berre MA, Mohamed AF, et al. Impact of darolutamide (DARO) on pain and quality of life (QoL) in patients (Pts) with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2019;37 (suppl; abstr 5000).
12. Roviello G, Gatta Michelet MR, D'Angelo A, Nobili S, Mini E. 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* 2020;22(7):1033-1039.
13. Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, et al. A systematic review and network meta-analysis of novel androgen receptor inhibitors in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(5):343-350.
14. Kumar J, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Alam MU, Tanneru K, et al. Comparative efficacy of apalutamide darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol* 2020;38(11):826-834.
15. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2020;25(11):1892-1900.
16. Attard G, Borre M, Gurney H, Loriot Y, Andresen-Daniil C, Kalleda R, et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol* 2018;36(25):2639-2646.
17. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 24 weeks in Europe. *Eur Urol* 2018;74(1):37-45.
18. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(26):2506-2518.
19. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-433.
20. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-148.
21. Smith MR, Saad F, Hussain M, Sternberg CN, Fizazi K, Yamada KS, et al. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl 6S; abstr TPS383).

22. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-1134.

23. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> 6. Última consulta efectuada: 30 de noviembre de 2020.

24. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf. Última consulta efectuada: 30 de noviembre de 2020.

25. González del Alba A, Mendez-Vidal MJ, Vazquez S et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clinical Traslational Oncology*, In press

26. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(6):856-863.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Consultoría o asesoría: Astellas, Sanofi, Janssen, Pfizer, Bayer, Roche, Ipsen, Novartis, Eisai, EUSA Pharma, BMS, AstraZeneca, Merck, Rovi, Daiichi Sankyo, Techdow.

Conferencias: Astellas, Janssen, Sanofi, Bayer, Ipsen, Pfizer, Roche, BMS, Novartis, Rovi, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Menarini, Eisai, MSD, Boehringer Ingelheim, Merck, EUSA Pharma.

Soporte (personal/institucional): Astellas, Janssen, Sanofi, Pfizer, Bayer, Ipsen, Roche, Ferrer, GSK, BMS.

Gastos de viaje y alojamiento: Astellas, Janssen, Sanofi, BMS, Bayer, Ipsen, Roche, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Eisai.

10. ANEXOS

No hay anexos.