

Darolutamida en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

uronc-OR 

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Índice

SIGLAS	2
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
Cáncer de próstata resistente a la castración	5
Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico	5
Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico de alto riesgo	6
Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico de alto riesgo y darolutamida	6
DAROLUTAMIDA	7
Estructura y mecanismo de acción	7
Paso a través de la barrera hematoencefálica	7
Eficacia antagonista ante mutaciones del receptor androgénico	7
Estudios fase I y fase II	8
Estudio ARADES	8
Estudio ARAFOR	8
Estudio fase III. Estudio ARAMIS	9
Diseño	9
Resultados	11
Variable primaria	11
Variables secundarias	14
Análisis final de supervivencia global y otras variables secundarias	16
Variables exploratorias	17
Calidad de vida	19
Seguridad	21
Efectos adversos de especial interés	23
Interacciones	25
Posicionamiento de darolutamida en las guías de práctica clínica	26
DISCUSIÓN	27
Papel de darolutamida en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración no metastásico	27
Darolutamida dentro del esquema de tratamiento del cáncer de próstata	27
Relevancia del retraso en la aparición de metástasis en el cáncer de próstata resistente a castración no metastásico	28
Valor y significado clínico de la supervivencia libre de metástasis dentro del cáncer de próstata resistente a castración no metastásico	29
CONCLUSIONES	31
CONSIDERACIONES FINALES	33
BIBLIOGRAFÍA	34

SIGLAS

- BPI-SF:** *Brief Pain Inventory Short-Form*
- CP:** Cáncer de próstata
- CPRCnm:** Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico
- EAU:** *European Association of Urology*
- ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EMA:** *European Medicines Agency*
- EORTC-QLQ-PR25:** *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, subescala de síntomas urinarios*
- EQ-5D-3L:** *EuroQol Group 5-dimension 3-level*
- FACT-P:** *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*
- FDA:** *Food and Drug Administration*
- GPC:** Guías de práctica clínica
- HR:** *Hazard Ratio*
- LHRH:** *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*
- LSN:** Límite superior de la normalidad
- MFS:** *Metastasis-Free Survival*
- NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*
- OS:** Supervivencia global
- PCS:** *Prostate Cancer Subscale*
- PCWG2:** *Prostate Cancer Working Group 2*
- PFS:** Supervivencia libre de progresión
- PK:** Farmacocinética
- PSA:** *Prostate Specific Antigen*
- PSADT:** Tiempo de duplicación del PSA
- RA:** Receptores androgénicos
- RM:** Resonancia magnética
- SSE:** Evento esquelético sintomático
- TC:** Tomografía computarizada
- TD:** Terapia de deprivación de andrógenos

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Detalles del diseño de los estudios fase I y fase II con darolutamida.....	8
Tabla 2. Características clínicas y demográficas basales del estudio ARAMIS.....	12
Tabla 3. Análisis intermedio de los objetivos secundarios y otras variables y exploratorias preespecificadas (población por intención de tratar).....	15
Tabla 4. Análisis final de los objetivos secundarios (ASCO 2020).....	16
Tabla 5. Resumen de la frecuencia de efectos adversos.....	21
Tabla 6. Efectos adversos ajustados a exposición en la fase doble ciego.....	23
Tabla 7. Principales interacciones de darolutamida.	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de darolutamida	7
Figura 2. Diseño del estudio ARAMIS	9
Figura 3. Disposición de los pacientes y flujo del estudio ARAMIS	13
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis. Población por intención de tratar	13
Figura 5. Supervivencia libre de metástasis. Análisis por subgrupos	14
Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis intermedio).....	15
Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión del dolor.....	16
Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis final).....	17
Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión.....	17
Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión de PSA.....	18
Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica subsiguiente	18
Figura 12. Efectos de darolutamida sobre calidad de vida comparado con placebo	19
Figura 13. Mediana del tiempo hasta el deterioro según el cuestionario EORTC-QLQ-PR25	20
Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta deterioro de calidad de vida medido por el cuestionario FACT-P PCS.....	20
Figura 15. Efectos adversos que aparecieron en $\geq 5\%$ de los pacientes (fase doble ciego)	22
Figura 16. Efectos adversos de grado 3 o 4 que aparecieron en $\geq 5\%$ de los pacientes (fase doble ciego).....	22
Figura 17. Efectos adversos de especial interés en la fase doble ciego	24
Figura 18. Efectos adversos de especial interés de grado 3 o 4 en la fase doble ciego	24
Figura 19. Esquema del tratamiento del cáncer de próstata y posicionamiento del tratamiento con darolutamida	28

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es una enfermedad que se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada siendo la mayoría adenocarcinomas¹. Excluyendo el cáncer de piel, el CP es el cáncer más frecuente en el varón en el mundo¹. En Europa, se diagnostican alrededor de 450.000 casos nuevos anuales de CP y se producen más de 100.000 muertes por esta enfermedad cada año². En 2018, el CP representaba el 24% de todos los cánceres nuevos diagnosticados en Europa². En España, también es el tipo de cáncer que se diagnostica con más frecuencia. En 2019, se estima que se diagnosticaron 34.394 casos nuevos de CP en España y se produjeron 5.938 fallecimientos por esta causa³.

El CP progresó habitualmente desde una enfermedad localizada limitada a la glándula prostática a una enfermedad localmente avanzada y finalmente metastásica⁴. Además de los tratamientos dirigidos al tumor primario, el eje central del tratamiento del CP, especialmente en fases avanzadas, se basa en la anulación del eje andrógeno-receptor por medio de la supresión de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica, lo que se denomina terapia de privación de andrógenos (TDA)⁵⁻⁷. La TDA consigue suprimir la producción de testosterona durante un tiempo; sin embargo, de forma irreversible, los pacientes experimentan una progresión de la enfermedad a pesar de tener niveles muy bajos de andrógenos⁸, dando lugar a lo que se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

Cáncer de próstata resistente a la castración

En el CPRC el paciente está en tratamiento con TDA y mantiene niveles de testosterona < 50 ng/dl (1,7 nmol/l) en suero⁶. Actualmente, la definición más aceptada de progresión mientras se está en tratamiento con TDA se basa en aumentos de la PSA (*Prostate Specific Antigen*) y sigue el consenso del *Prostate Cancer Working Group 3* (PCWG3). Estos criterios de progresión se desarrollaron para el diseño de ensayos clínicos^{9,10}, pero pueden servir como guía para planificar el seguimiento en pacientes con progresión durante la TDA⁶. En el consenso del

PCWG3 los criterios para determinar progresión son un aumento del 25% de la PSA desde el nadir (considerando un valor inicial $\geq 1,0$ ng/ml), con un aumento mínimo de 2 ng/ml, en el contexto de valores de testosterona de castración (< 50 ng/dl)^{9,10}. Las directrices de la *European Association of Urology* (EAU) reconocen que no existe una definición universal aceptada de recaída de PSA, pero generalmente se considera sugestiva de progresión la evidencia de dos aumentos consecutivos de PSA de $> 0,2$ ng/ml^{6,10}.

Se ha estimado que la prevalencia de CPRC en los pacientes con CP es del 17,8%¹¹. Sin embargo, una revisión sistemática reciente de estudios de la vida real muestra una prevalencia del cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm) en los pacientes con CP del 1,6-2,1% (basada en 4 estudios) y una prevalencia del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) del 1,1-2,1% (basada en tres estudios)¹².

La mediana de supervivencia de los pacientes con CPRC está entre los 9 y los 30 meses, lo que depende en gran medida de la presencia de metástasis¹¹.

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPRC podrían no tener metástasis en el momento del diagnóstico, estando por tanto en un estadio que se denomina de CPRCnm, aunque esta proporción depende de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas que se utilicen para descartar la presencia de metástasis¹³. En España y países del entorno, la prevalencia del CPRCnm dentro del total del CP podría estar alrededor del 7%¹⁴, aunque, como ya hemos señalado, en una revisión sistemática de la literatura, que incluye tres estudios de vida real, la prevalencia fue del 1,1-2,1%¹².

Los pacientes con CPRCnm generalmente mantienen una buena situación clínica y buena calidad de vida¹; sin embargo, están en riesgo de desarrollar metástasis principalmente óseas y de morir a consecuencia de la en-

fermedad¹⁵. Por ello, los objetivos primordiales del tratamiento en esta población son **retrasar la progresión de la enfermedad**, aplazando al máximo la aparición de metástasis, limitar los posibles efectos adversos derivados del tratamiento, y mantener la **calidad de vida**⁸.

La **supervivencia libre de metástasis**, o MFS por sus siglas en inglés (*Metastasis - Free Survival*), es el periodo de tiempo que pasa el paciente con CPRCnm hasta el desarrollo de la primera metástasis. En los últimos años, la MFS se ha convertido en un parámetro importante para definir el pronóstico de la enfermedad en los pacientes con CPRCnm¹⁶.

Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico de alto riesgo

Los pacientes con CPRCnm suelen ser asintomáticos y tienen una esperanza de vida variable. En estos pacientes es necesario evaluar cuidadosamente si el beneficio de un tratamiento para retrasar la aparición de metástasis supera sus riesgos potenciales. Por tanto, es fundamental la **identificación de los pacientes con un riesgo alto de desarrollar metástasis** en un plazo breve de tiempo¹⁰.

En los pacientes con CPRCnm, se ha identificado que la **MFS** se relaciona con el **tiempo de duplicación del PSA** (PSADT), es decir, con el tiempo que tarda la PSA en doblar su valor¹⁷. En pacientes con CPRCnm se han determinado concretamente los siguientes umbrales de PSADT para determinar la MFS¹⁵:

- PSADT: < 3 meses → MFS: 9 meses.
- PSADT: 3-8,9 meses → MFS: 19 meses.
- PSADT: 9-14,9 meses → MFS: 40 meses.
- PSADT ≥ 15 meses → MFS: 50 meses.

Hay que destacar que un **PSADT** más corto se relaciona no solo con una **menor MFS**, sino con una **mayor mortalidad** relacionada con el CP y una **mayor mortalidad por cualquier causa**¹⁵.

Con estos datos, se ha considerado por consenso que un **PSADT ≤ 10 meses** se asocia a un **mayor riesgo** de

desarrollar metástasis, o de muerte inminente por CP. Por ello, se considera que los pacientes con **PSADT ≤ 10 meses** se considera que tienen un **CPRCnm de alto riesgo**^{5,6}.

La proporción de pacientes de alto riesgo entre los pacientes con CPRCnm es muy alta pues se ha estimado que **al menos el 60%** de los pacientes con CPRCnm tienen un **PSADT ≤ 8 meses**¹⁸.

Cáncer de próstata resistente a castración no metastásico de alto riesgo y darolutamida

Hasta hace pocos años no se disponía de tratamientos que lograran retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con CPRCnm. Existía, por tanto, la necesidad de fármacos bien tolerados y eficaces para prolongar la MFS en pacientes con CPRCnm, y que no se asociaran a un detrimiento en su **calidad de vida**¹. Los resultados de los ensayos clínicos con nuevos antagonistas de los receptores androgénicos (RA), como **apalutamida** (estudio SPARTAN)¹⁹, **enzalutamida** (estudio PROSPER)²⁰ o **darolutamida** (estudio ARAMIS)^{21,22}, han demostrado que estos tratamientos son eficaces para **retrasar la aparición de metástasis** en pacientes con CPRCm de alto riesgo.

Darolutamida es un antagonista no esteroideo de los RA con una estructura química singular. Presenta una fuerte actividad antagonista de los RA pues se une con una elevada afinidad a los mismos, inhibiendo la función del receptor y el crecimiento de las células del CP²³.

Recientemente, las agencias reguladoras, tanto la **FDA (Food and Drug Administration** de los Estados Unidos)^{23,24} como la **EMA (European Medicines Agency)**²⁵, han aprobado el uso de darolutamida para el **tratamiento del CPRCnm de alto riesgo**.

El **objetivo** de este documento es revisar y sintetizar la evidencia del uso de **darolutamida** en el tratamiento del CPRCnm de alto riesgo, y analizar su impacto en los pacientes con esta enfermedad.

DAROLUTAMIDA

Estructura y mecanismo de acción

Darolutamida es un antagonista del RA no esteroideo de nueva generación que tiene una estructura molecular única que la distingue de otros antagonistas del RA²⁶, como apalutamida o enzalutamida.

Darolutamida tiene una estructura flexible de pirazol sustituido polar que se une con **alta afinidad** directamente al dominio de unión de ligando del receptor²⁷ (**Figura 1**).

Darolutamida cuenta con un triple mecanismo de acción:

- Se une con alta **afinidad y selectividad** al RA, con lo que inhibe competitivamente la unión de los andrógenos.
- Inhibe fuertemente la **translocación** al núcleo del RA activado.
- Inhibe la **transcripción** mediada por el RA.

Además, darolutamida mantiene las propiedades antagonistas del RA en las células tumorales del CP que expresan elevados niveles de RA²⁸.

Paso a través de la barrera hematoencefálica

Aunque el paso de darolutamida a través de la barrera hematoencefálica (BHE) no se ha estudiado clínicamente, la exposición cerebral a darolutamida en términos del AUC₀₋₂₄ son muy bajas. Se ha encontrado una exposición

cerebral del 4,5% de la exposición plasmática después de una sola dosis en ratas, y de un 1,9-3,9% después de administrar dosis repetidas en ratones²⁷.

Estos datos sugieren un **paso reducido de darolutamida a través de la BHE intacta** en ratas y ratones, y consiguientemente, una baja probabilidad de que darolutamida atravesase la BHE intacta en humanos en un grado clínicamente relevante²⁷.

En ensayos preclínicos en ratas se ha estimado que el **paso de darolutamida por la BHE es 25 veces menor** que el paso de otros antagonistas de los RA de nueva generación, como apalutamida o enzalutamida²⁹. Por ello, se ha sugerido que darolutamida podría tener **menos efectos a nivel del sistema nervioso central** que otros antagonistas de los RA con la misma indicación clínica²⁹.

Eficacia antagonista ante mutaciones del receptor androgénico

Otra propiedad particular de darolutamida es que tiene una **estructura más flexible** que apalutamida o enzalutamida³⁰. Se ha sugerido que esta propiedad de su estructura molecular hace que se mantenga como antagonista del RA ante las **mutaciones del receptor como W741L, F876L o T877A**, las cuales confieren resistencia a antagonistas de RA de primera y segunda generación^{26,28,30}.

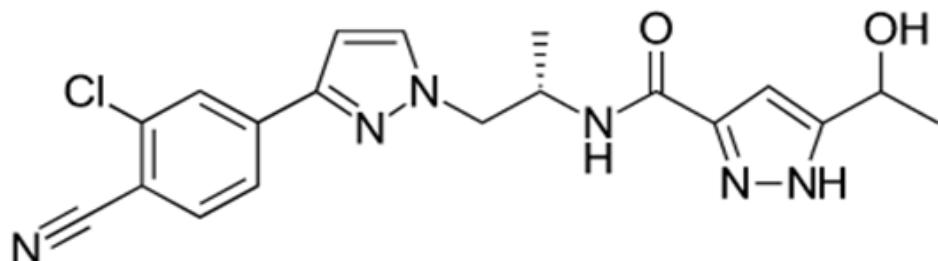


FIGURA 1. Estructura química de darolutamida.

Estudios fase I y fase II

Los estudio ARADES³¹ y ARAFOR³² son los ensayos clínicos en fase I y II que aportaron los datos iniciales de seguridad y eficacia de darolutamida, así como los detalles de su farmacocinética (PK).

Estudio ARADES

El estudio ARADES es un ensayo clínico fase I/II, abierto y multicéntrico, que se realizó en Europa y en los Estados Unidos. Evaluó la eficacia, la PK y la seguridad de darolutamida en 136 hombres con CPRCm en progresión. Las dosis evaluadas fueron las siguientes:

- En el estudio de **fase I**, los pacientes recibieron darolutamida por vía oral a una dosis diaria inicial de 200 mg, que se incrementó a 400 mg, 600 mg, 1.000 mg, 1.400 mg y 1.800 mg.
- En el estudio de **fase II**, los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de las tres dosis diarias de darolutamida que se consideraron más apropiadas en la fase I: 200 mg, 400 mg y 1.400 mg.

La variable primaria del estudio en la fase I fue la seguridad y la tolerabilidad, mientras que en la fase II fue la proporción de pacientes con una respuesta de PSA (disminución del 50% o más en el PSA en suero) en la semana 12.

TABLA 1. Detalles del diseño de los estudios fase I y fase II con darolutamida.

Intervención	ARADES		ARAFOR
	Darolutamida dos veces al día Escalado de dosis	Darolutamida dos veces al día Expansión de dosis	Darolutamida 600 mg dos veces al día
	Fase I	Fase II	Fase I
Diseño de estudio	No aleatorizado	Aleatorizado (1:1) para 100 mg dvd, 200 mg dvd; o 700 mg dvd	Aleatorizado (1:1) para una o dos formulaciones en forma de tableta
N	24	110	30
Variables primarias	Seguridad y tolerabilidad	Respuesta PSA a las 12 semanas	La PK de las tabletas en comparación con las cápsulas y el efecto de la comida
Variables secundarias	PK	Respuesta, tiempo hasta progresión del PSA y tiempo hasta progresión radiográfica ^a	-
Criterios de selección ^b	<ul style="list-style-type: none"> • CPRCm en progresión con testosterona en suero < 0,50 ng/ml • Sin quimioterapia o ≤ 2 quimioterapia previa • Terapia CYP17i permitida • Obligatoria previa terapia con antiandrógenos de primera generación • Sin uso previo de enzalutamida o inhibidor de RA en investigación • ECOG PS 0- 		<ul style="list-style-type: none"> • CPRCm progresivo • Sin quimioterapia previa • Sin uso previo de antagonistas del RA o inhibidores CYP17 • ECOG PS 0-

CPRCm: cáncer de próstata resistente a castración metastásico; CYP17i: inhibidor del citocromo P450 17; dvd: dos veces al día; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology performance status; PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group; PK: farmacocinéticas; PSA: antígeno específico prostático; RA: receptor androgénico; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

^aLos criterios usados para evaluar la progresión de la enfermedad radiográfica fueron RECIST y PCWG2.

^bPacientes con antecedentes de convulsiones o riesgo de convulsiones no fueron excluidos.

En la **Tabla 1** se muestran los detalles del diseño del estudio ARADES³¹.

En este estudio se observó una **respuesta de PSA** (descenso de PSA ≥ 50% desde el momento basal) en el 71% de los pacientes a las 12 semanas. Además, se detectó **actividad anticancerígena** (respuesta de PSA) con todas las dosis de darolutamida analizadas. Los pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia o inhibidores de CYP17 fueron los que mejor respondieron al tratamiento. Como resultado del estudio se planeó evaluar las **dosis** de 1.200 mg al día en los estudios de fase 3³¹.

Los **efectos adversos** incluyeron fatiga o astenia, dolor de espalda, artralgia, dolor y estreñimiento; la mayoría (91%) fueron de grado 1/2.

Los **efectos adversos relacionados con el tratamiento** se dieron en el 35% de los pacientes e incluyeron fatiga, sofocos, disminución del apetito, diarrea y dolor de cabeza.

Es interesante destacar que no se reportaron **crisis convulsivas** durante el estudio³¹.

Estudio ARAFOR

El estudio ARAFOR es un ensayo clínico **fase I**, multicéntrico, en el cual se evaluó la PK de la tableta oral de darolu-

tamida en comparación con las cápsulas, y el efecto de los alimentos sobre la absorción. La seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la actividad antitumoral se evaluaron en una fase de extensión abierta, durante la cual los pacientes recibieron cápsulas de 600 mg de darolutamida 2 veces al día.

Este estudio se realizó en hombres no tratados con quimioterapia con CPRCm en progresión³². En la **Tabla 1** se muestran los detalles de su diseño³².

Los principales resultados del estudio ARAFOR son los siguientes:

- Se observó una respuesta de PSA (descenso de PSA $\geq 50\%$ desde el momento basal) en el 83% de los pacientes (25 de 30).
- La mediana del tiempo hasta la progresión de la PSA fue de 54 semanas (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 23-no informada).
- La mediana del tiempo hasta la progresión radiográfica fue de 66 semanas (IC95%: 41-79).
- A las 12 semanas, el nivel medio de testosterona sérica (0,60 nmol/l) fue inferior al observado al inicio del estudio (0,80 nmol/l; p: 0,5)³².

Se reportaron efectos adversos en el 73% de los pacientes (22 de 30), principalmente de grado 1/2, incluyendo fatiga y náuseas en 4 pacientes.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron fatiga, disminución del apetito, dolor de ca-

beza, dolor abdominal, dermatitis solar, tinnitus y disgeusia. Se reportaron en 6 pacientes y todos fueron de grado 1. Al igual que en el estudio ARADES, no se reportaron convulsiones³².

En resumen, los estudios de fase I y II del desarrollo de darolutamida concluyeron que es un tratamiento bien tolerado y que exhibe actividad antitumoral en hombres con CPRCm^{26,31,32}.

Estudio fase III. Estudio ARAMIS

El estudio ARAMIS (*Androgen Receptor Antagonizing Agent for Metastasis-free Survival*) es un ensayo clínico de fase III, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de darolutamida en el tratamiento de hombres con CPRCnm.

La variable primaria de eficacia del estudio ARAMIS fue la MFS²¹.

Diseño

El estudio ARAMIS se realizó en 409 centros de 36 países. Los pacientes se reclutaron entre septiembre de 2014 y marzo de 2018. En la **Figura 2** se muestra el diseño del estudio²¹.

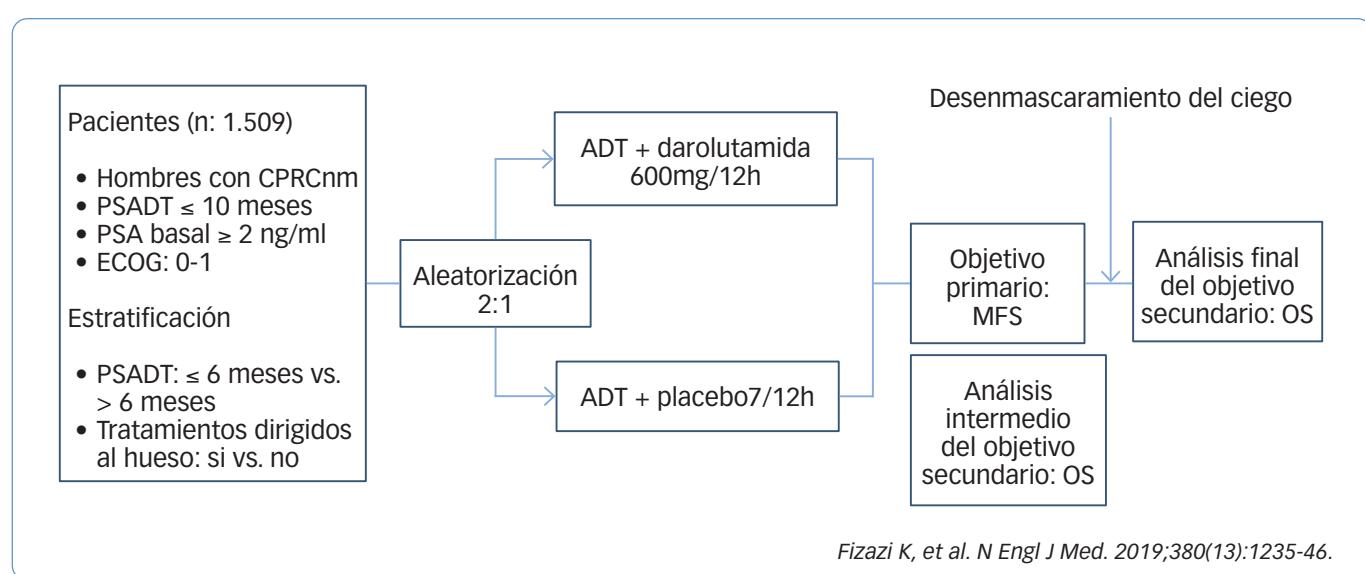


FIGURA 2. Diseño del estudio ARAMIS. ADT: terapia de privación de andrógenos; CPRCnm: cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MFS: Metastasis-Free Survival; OS: Overall Survival; PSA: Prostate Specific Antigen; PSADT: tiempo de duplicación del PSA.

Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes:

- ≥ 18 años de edad.
- CPRCnm de alto riesgo.
- Niveles de PSA basal ≥ 2 ng/ml.
- Tiempo de duplicación de PSA (*PSA doubling time o PSADT*) ≤ 10 meses.
- Estado funcional medido por la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1.
- Hemograma: hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, neutrófilos $\geq 500/\mu\text{l}$, plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$.
- Bioquímica: ALT y AST $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total $\leq 1,5$ veces el LSN (excepto diagnóstico de síndrome de Gilbert), creatinina $\leq 2,0$ veces el LSN.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Presencia de metástasis.
- Tratamiento previo con antagonistas de RA de segunda generación (enzalutamida, apalutamida) o inhibidores de CYP17 (abiraterona, ketoconazol).
- Uso de estrógenos o inhibidores de la 5- α reductasa (finasterida, dutasterida) dentro de los 28 días antes de la aleatorización, o de antagonistas de RA (bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de ciproterona) al menos 28 días antes del cribado.
- Quimioterapia o inmunoterapia previa para el CP, excepto tratamiento adyuvante/neoadyuvante completado más de 2 años antes de la aleatorización.
- Uso de corticosteroides sistémicos (dosis > 10 mg de prednisona/día o equivalente) dentro de los 28 días anteriores a la aleatorización.
- Radioterapia dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización.
- Uso de denosumab o bifosfonatos para prevenir eventos relacionados con el esqueleto ≤ 12 semanas previas a la aleatorización (sí se permitía su uso a dosis preventivas de la pérdida de masa ósea).

Los pacientes con historia de convulsiones no fueron excluidos del estudio.

Con el fin de evaluar la presencia de metástasis, se realizó una gammagrafía de cuerpo entero, y una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de pelvis, abdomen y tórax antes del inicio del estudio. La presencia de ganglios linfáticos pélvicos < 2 cm de diámetro por debajo de la bifurcación aórtica estaba permitida.

En el estudio ARAMIS, los valores de la PSA eran conocidos por los investigadores, a diferencia de los ensayos SPARTAN con apalutamida¹⁹ o PROSPER con enzalutamida³³, en los que estos valores estaban cegados para los investigadores.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir darolutamida (600 mg administrados en dos tabletas de 300 mg) dos veces al día con alimentos (una dosis diaria de 1.200 mg) o placebo, siguiendo un diseño doble ciego. La aleatorización se estratificó según el PDADT (≤ 6 meses o > 6 meses) y el uso de terapias dirigidas al hueso (denosumab o bifosfonatos) para la prevención de la pérdida de masa ósea (sí o no). Los pacientes continuaron tomando el tratamiento asignado hasta la progresión de la enfermedad definida por el protocolo, la interrupción del tratamiento por efectos adversos, o la retirada del consentimiento. Además, los pacientes continuaron recibiendo TDA con agonistas o antagonistas de LHRH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) durante todo el estudio.

La variable primaria de eficacia fue la MFS, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la evidencia de metástasis a distancia confirmada por pruebas de imagen, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriría primero. Las pruebas de imagen realizadas para evaluar la presencia de metástasis (gammagrafía ósea y TC o RM de tórax, abdomen y pelvis) se realizaron en el momento del cribado y posteriormente cada 16 semanas. Las pruebas de imagen fueron analizadas localmente y también de manera centralizada.

Las variables secundarias analizadas fueron las siguientes:

- Supervivencia global (OS).
- Tiempo hasta la progresión del dolor (definido como un aumento de ≥ 2 puntos en el cuestionario de dolor BPI-SF desde el momento basal, o el inicio del tratamiento con opioides para el dolor por cáncer, lo que ocurriría primero).
- Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (SSE), definido como la necesidad de radioterapia externa para aliviar los síntomas esqueléticos, aparición de una nueva fractura ósea patológica sintomática, aparición de una compresión medular, o necesidad de intervención quirúrgica ortopédica relacionada con el tumor.
- Tiempo hasta la primera quimioterapia citotóxica.
- Seguridad y tolerabilidad.

Además, se evaluaron una serie de variables exploratorias, incluyendo las siguientes:

- **Supervivencia libre de progresión (PFS)**, definida como el tiempo desde la aleatorización a la aparición de evidencia radiográfica de progresión, incluyendo recaída local, aparición de ganglios linfáticos patológicos nuevos, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.
- Tiempo hasta el primer procedimiento invasivo relacionado con el CP.
- Tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica subsiguiente
- Tiempo hasta la progresión de la PSA, por criterios del *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2).
- Tasa de respuesta de la PSA, por criterios del PCWG2.
- Deterioro de estado funcional, definido como un incremento a ECOG ≥ 3 .
- **Calidad de vida**, medida por los siguientes cuestionarios:
 - » **BPI-SF**: evalúa la gravedad del dolor y la interferencia que produce en la calidad de vida del paciente.
 - » **FACT-P**: evalúa numerosos dominios (físico, social/familiar, emocional, funcional/bienestar, relación con el médico y síntomas del cáncer de próstata)³⁴. Se evaluó la puntuación total y una subescala específica para cáncer de próstata (FACT-P PCS).
 - » **EORTC-QLQ-PR25**: cuestionario de calidad de vida de la EORTC, diseñado específicamente para CP³⁵. Cuenta con una subescala de síntomas urinarios.
 - » **EQ-5D-3L**: evalúa cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor/malestar y ansiedad/depresión³⁶.

Respecto al análisis estadístico, hay que destacar que las variables secundarias se evaluaron por orden jerárquico, y la significación estadística del 0,05 se dividió entre la variable principal y el análisis final de las variables secundarias. Esto significó que, en el análisis intermedio, la variable OS necesitaba un nivel de significancia de 0,0005 para ser considerado estadísticamente significativo. Como la OS no alcanzó el nivel de significación en el primer análisis preespecificado, los resultados no se consideraron significativos en ese punto, y por lo tanto, al planearse un análisis por orden jerárquico, no se pudo concluir en ese momento si las otras variables secundarias eran estadísticamente significativas.

Resultados

La población por intención de tratar incluyó 1.509 pacientes (955 en el grupo de darolutamida y 554 en el grupo placebo); 1 paciente en el grupo de darolutamida no comenzó el tratamiento.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes fueron similares en los dos grupos y se muestran en la [Tabla 2](#)²¹.

En la [Figura 3](#) se muestra la disposición de los pacientes en los dos grupos y su evolución²¹.

La proporción de pacientes que salió del estudio a juicio del investigador fue mayor que en los estudios con SPARTAN o PROSPER. Este hecho puede estar relacionado con el hecho de que en el estudio ARAMIS los investigadores **conocían los valores de PSA**. Por el contrario, en los estudios SPARTAN o PROSPER se hizo un diseño ciego en ese sentido y los investigadores desconocían los valores de PSA.

En el momento del análisis primario, la **mediana del tiempo de seguimiento** fue 17,9 meses. En ese momento, la **duración media** del periodo de tratamiento fue de 14,8 meses en el grupo de darolutamida y de 11,0 meses en el grupo placebo, y el 64% de los pacientes en el grupo de darolutamida y el 36% en el grupo placebo todavía estaban recibiendo el tratamiento asignado.

Variable primaria

Como ya hemos señalado, la variable primaria analizada en el estudio ARAMIS fue la **MFS**. El análisis de la MFS se realizó tras la aparición del evento (metástasis o muerte) en 437 pacientes. Los principales resultados de la variable primaria fueron los siguientes:

- La mediana de la MFS fue de 40,4 meses en el grupo de darolutamida, en comparación con 18,4 meses en el grupo placebo (*Hazard Ratio [HR]* para metástasis o muerte en el grupo de darolutamida: 0,41; IC95%: 0,34 a 0,50; $p < 0,001$), lo que supone una **reducción del 59%** del riesgo de progresión metastásica o muerte ([Figura 4](#)) y un aumento de 22 meses en la MFS asociada al tratamiento con darolutamida²¹.
- El efecto del tratamiento con darolutamida con respecto a la MFS fue **favorable en todos los subgrupos preespecificados** de manera consistente, incluido en pacientes con PSADT ≤ 6 meses o > 6 meses ([Figura 5](#))²¹.

TABLA 2. Características clínicas y demográficas basales del estudio ARAMIS.

	Darolutamida + TDA (N = 955)	Placebo + TDA (N = 554)
Mediana de edad, años (rango)	74 (48-95)	74 (50-92)
Región geográfica, n (%)		
América del Norte	108 (11)	76 (14)
Asia-Pacífico	119 (13)	67 (12)
Resto del mundo ^a	728 (76)	411 (74)
Mediana de tiempo desde el inicio del diagnóstico (rango), meses	86,2 (2,6-337,5)	84,2 (0,5-344,7)
Presencia basal de ganglios linfáticos patológicos regionales mediante revisión central por imágenes, n (%)		
Sí	163 (17)	158 (29)
No	792 (83)	396 (71)
Mediana de PSA en suero (rango), ng/ml	9,0 (0,3-858,3)	9,7 (1,5-885,2)
Tiempo de duplicación del PSA		
Mediana (rango), meses	4,4 (0,7-11,0)	4,7 (0,7-13,2)
≤ 6 meses, n (%)	667 (70)	371 (67)
> 6 meses, n (%)	288 (30)	183 (33)
Mediana de testosterona en suero (rango), nmol/l ^b	0,6 (0,2-25,9)	0,6 (0,2-7,3)
ECOG, n (%)		
0	650 (68)	391 (71)
1	305 (32)	163 (29)
Uso de terapias óseas, n (%)		
Sí	31 (3)	32 (6)
No	924 (97)	522 (94)
Terapia hormonal previa ^c , n (%)		
1	177 (19)	103 (19)
≥ 2	727 (76)	420 (76)
No aplicable ^d	51 (5)	31 (5)

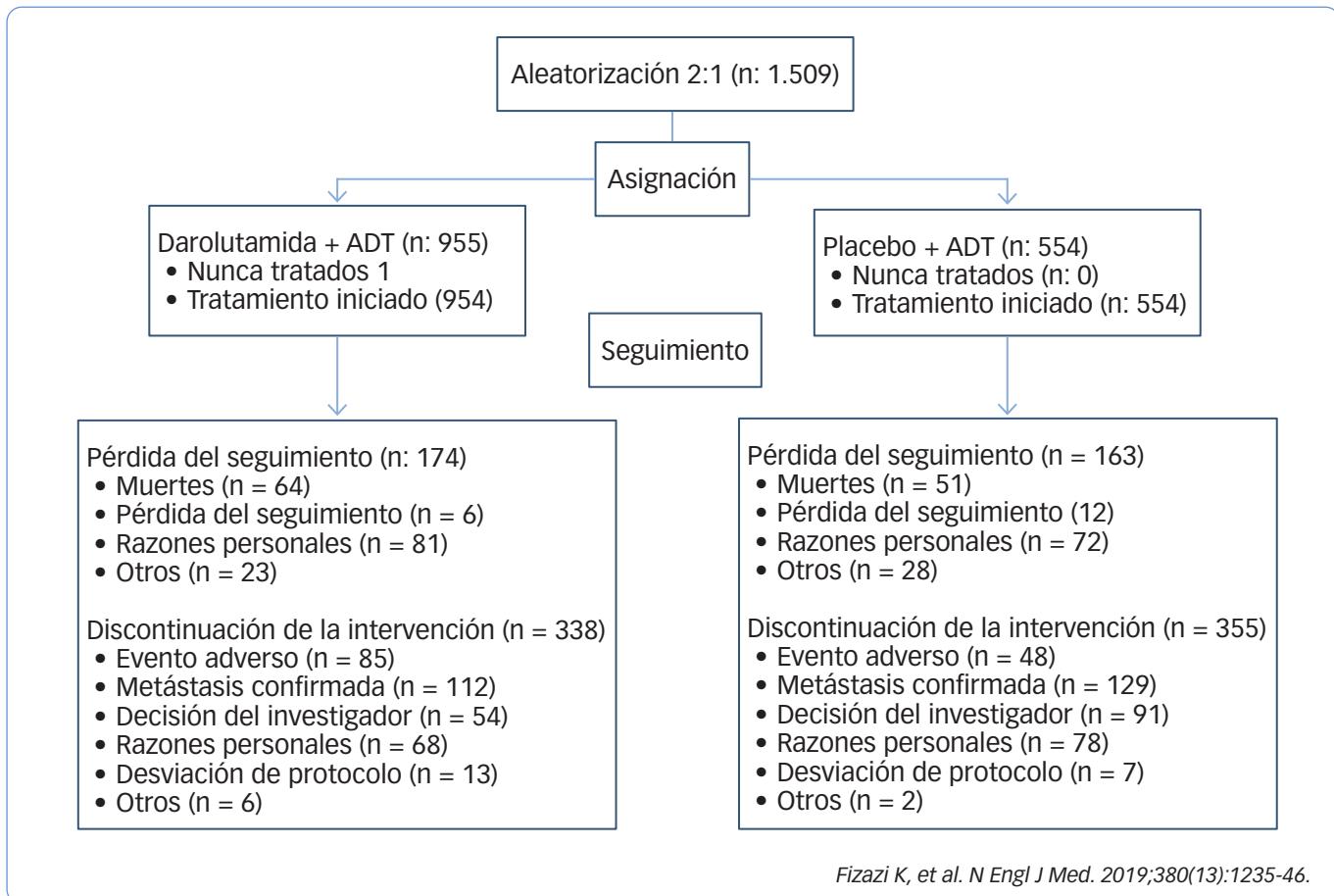
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PSA: Prostate Specific Antigen; TDA: terapia de privación de andrógenos.

^a Incluye predominantemente países europeos (el 15% de los pacientes provenían de países no europeos).

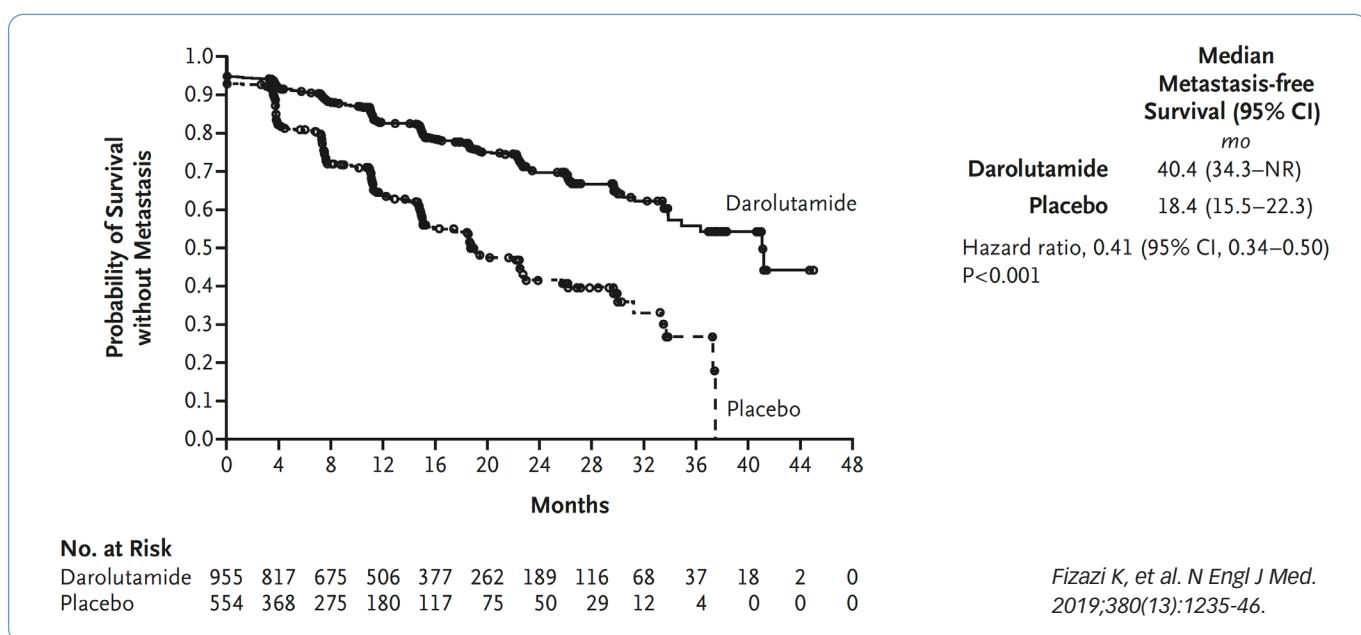
^b Los valores de testosterona del cribado o día 1 se pudieron usar para la elegibilidad y todos los pacientes cumplieron con el criterio de inclusión al tener un valor de testosterona inferior a 1,7 nmol/l.

^c Las terapias hormonales más comunes para cáncer de próstata (recibidas por ≥ 10% de todos los pacientes) incluyeron leuprorelina (52%), goserelina (32%), triptorelina (29%), bicalutamida (66%), flutamida (13%) y ciproterona (11%).

^d Incluye pacientes sometidos a castración quirúrgica.



Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-46.

FIGURA 3. Disposición de los pacientes y flujo del estudio. ARAMIS. ADT: terapia de deprivación de andrógenos.**FIGURA 4.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis. Población por intención de tratar.

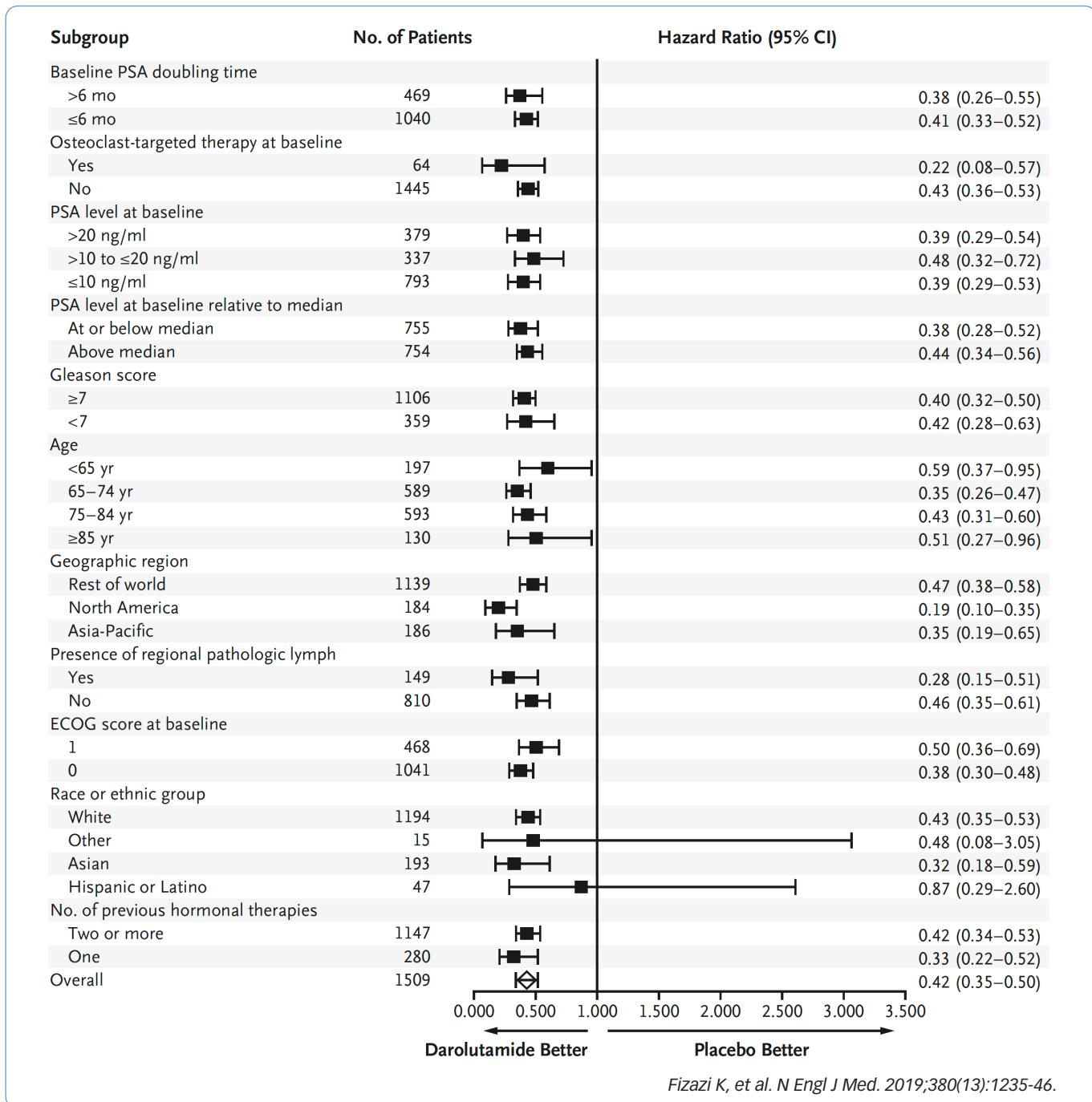


FIGURA 5. Supervivencia libre de metástasis. Análisis por subgrupos.

Variables secundarias

Darolutamida se asoció a mayores beneficios que el placebo en todas las variables secundarias analizadas, como se observa en la Tabla 3²¹.

En el análisis intermedio de la OS después de 136 muertes (78 en el grupo de darolutamida y 58 en el grupo

placebo), darolutamida se asoció con un menor riesgo de muerte que el placebo (HR: 0,71; IC95%: 0,50 a 0,99; p: 0,045) (Figura 6)²¹.

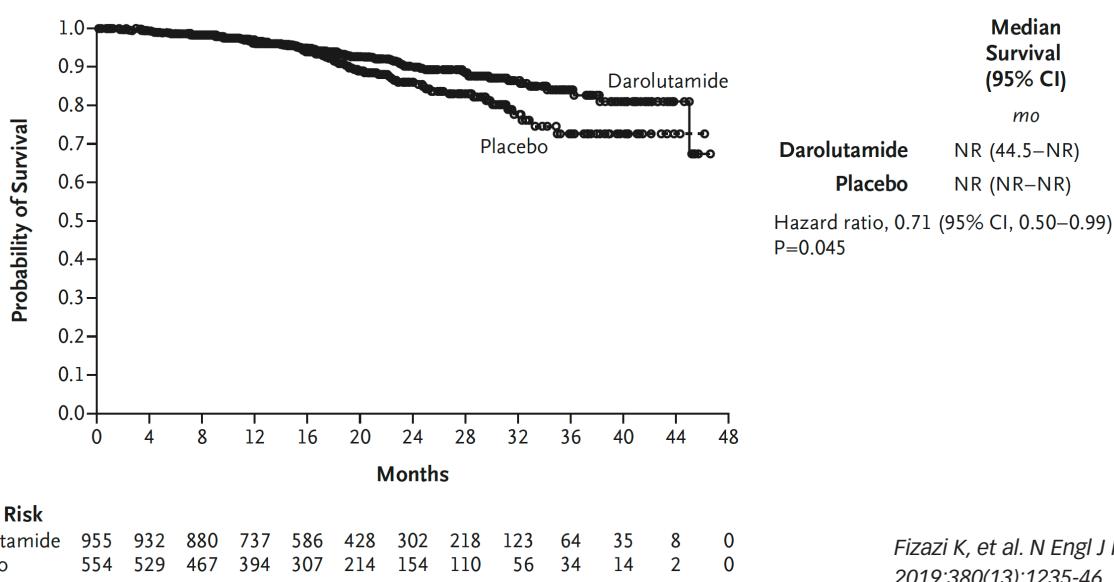
El tiempo hasta la progresión del dolor fue mayor en el grupo de darolutamida que en el grupo placebo (mediana de 40,3 meses frente a 25,4 meses; HR: 0,65; IC95%: 0,53 a 0,79; p < 0,001) (Tabla 3 y Figura 7)²¹.

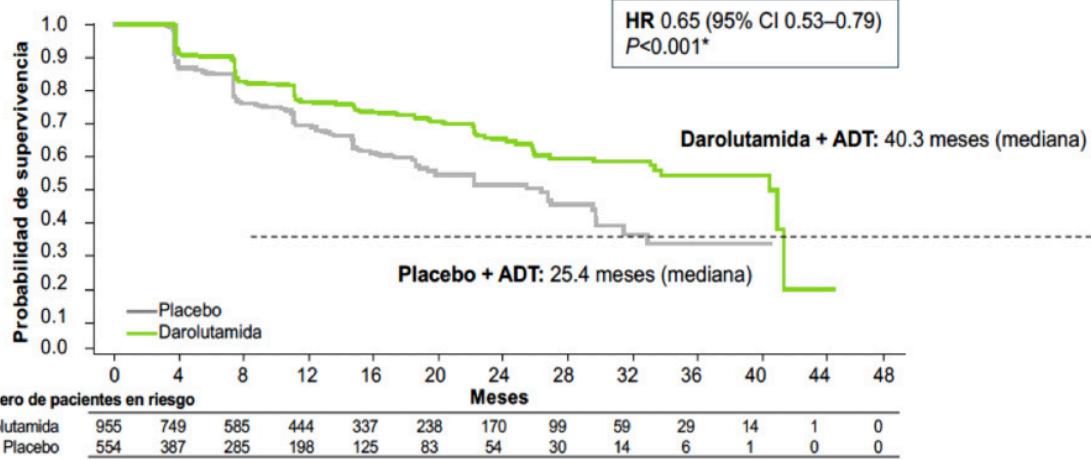
TABLA 3. Análisis intermedio de los objetivos secundarios y otras variables exploratorias pree especificadas (población por intención de tratar).

Variables*	Darolutamida (n = 955)		Placebo (n = 554)		Hazard ratio (IC95%)	p
	Mediana de tiempo (meses)	Número de eventos	Mediana de tiempo (meses)	Número de eventos		
Variables secundarias						
Supervivencia global	NA	78	NA	58	0,71 (0,50-0,99)	0,045
Tiempo hasta la progresión del dolor	40,3	251	25,4	178	0,65 (0,53-0,79)	< 0,001
Tiempo hasta la primera quimioterapia citotóxica	NA	73	38,2	79	0,43 (0,31-0,60)	< 0,001
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático	NA	16	NA	18	0,43 (0,22-0,84)	0,01
Tiempo hasta el evento (variables exploratorias)						
Supervivencia libre de progresión	36,8	255	14,8	258	0,38 (0,32-0,45)	< 0,001
Tiempo hasta la progresión de PSA	33,2	226	7,3	368	0,13 (0,11-0,16)	< 0,001
Tiempo hasta el primer procedimiento invasivo relacionado con el cáncer de próstata	NA	34	NA	44	0,39 (0,25-0,61)	< 0,001
Tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica subsiguiente	NA	48	NA	70	0,33 (0,23-0,47)	< 0,001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no alcanzado; PSA: Prostate Specific Antigen.

*Un total de 798 pacientes (84%) en el grupo de darolutamida y 45 (8%) en el grupo de placebo tuvieron una respuesta de PSA del 50% o más.

**Figura 6.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis intermedio).



ASCO 2020

FIGURA 7. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión del dolor.

Los resultados con respecto al tiempo hasta la primera quimioterapia citotóxica y el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático también favorecieron a darolutamida (**Tabla 3**)²¹.

Entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento, el 29,5% en el grupo de darolutamida y el 36,7% en el grupo placebo recibieron una terapia subsiguiente aprobada para el CPRCm. Los tratamientos subsiguientes más frecuentes fueron docetaxel, acetato de abiraterona y enzalutamida. La frecuencia de uso de abiraterona y enzalutamida fue similar en todas las regiones geográficas.

Análisis final de supervivencia global y otras variables secundarias

En el congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2020 se presentaron los resultados finales de OS y de otras variables secundarias del estudio ARAMIS³⁷ que se han publicado recientemente²².

Este análisis final se realizó después de observar 254 muertes (el 15,5% de los pacientes del grupo de darolutamida y el 19,1% del grupo placebo). Tras la finalización del estudio de la variable primaria (la MFS), se desenmascaró el ciego y 170 pacientes pasaron de placebo a darolutamida.

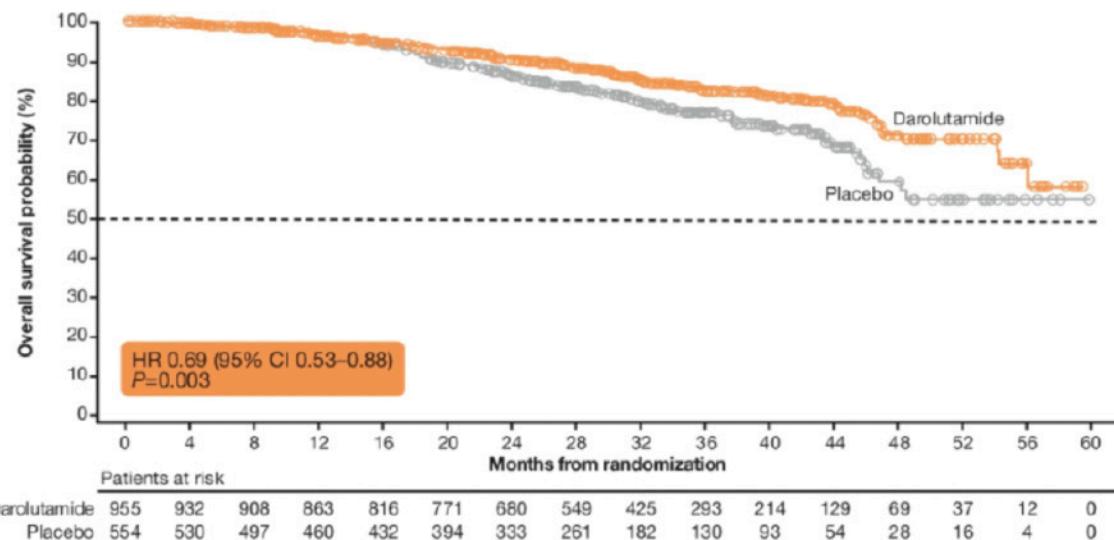
En este análisis final de la OS, darolutamida mostró un beneficio estadísticamente significativo correspondiente a una reducción del 31% en el riesgo de muerte en comparación con placebo (HR: 0,69, IC95%: 0,53 a 0,88; p: 0,003) a pesar de que en el brazo placebo una gran proporción de pacientes recibieron darolutamida tras la progresión (**Figura 8**)³⁷.

De manera consistente con el análisis intermedio, en el análisis final todos los demás tiempos analizados en las variables secundarias fueron significativamente más prolongados con darolutamida que con placebo, independientemente del efecto del cruce del tratamiento y de las terapias subsiguientes (**Tabla 4**).

TABLA 4. Análisis final de los objetivos secundarios (ASCO 2020).

	Darolutamida (n = 955)	Placebo (n = 554)	Hazard ratio (IC95%)	p
Supervivencia global	NA	NA	0,69 (0,53-0,88)	0,003
Tiempo hasta la progresión del dolor	40,3	25,4	0,65 (0,53-0,79)	< 0,001
Tiempo hasta la primera quimioterapia citotóxica	NA	NA	0,58 (0,44-0,76)	< 0,001
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático	NA	NA	0,48 (0,29-0,82)	0,005

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no alcanzado.



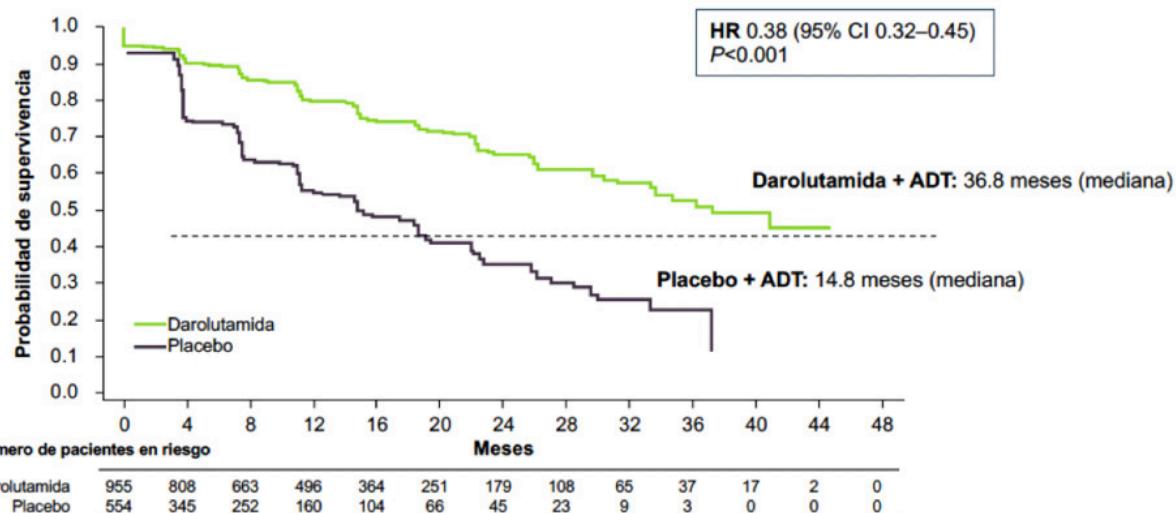
Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1040-9.

FIGURA 8. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis final).

Variables exploratorias

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36,8 meses en el grupo de darolutamida y de 14,8 meses en el grupo placebo (HR para la progresión de la enfermedad o muerte: 0,38; IC95%: 0,32 a 0,45; p < 0,001) (Tabla 3, Figura 9)³⁷.

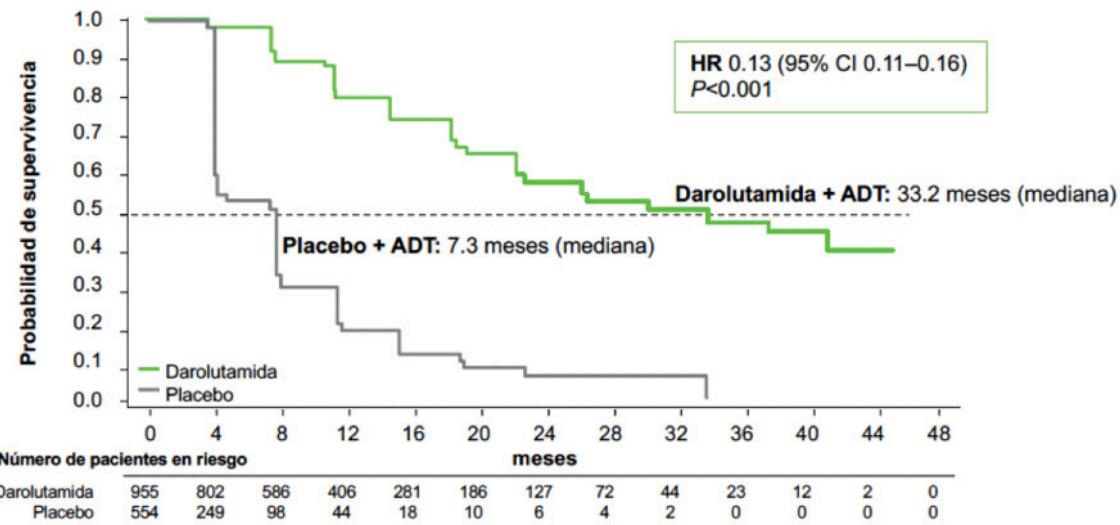
La mediana del tiempo hasta la progresión de PSA fue 33,2 meses con darolutamida y 7,3 meses con placebo (HR progresión del PSA o muerte: 0,13; IC95%: 0,11 a 0,16; p < 0,001) (Tabla 3, Figura 10). Igualmente, darolutamida retrasó el tiempo hasta la terapia antineoplásica subsiguiente (Tabla 3, Figura 11)³⁷.



ADT, terapia de privación androgénica; CI, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NR, no alcanzado; PFS, supervivencia libre de progresión.

Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-46.

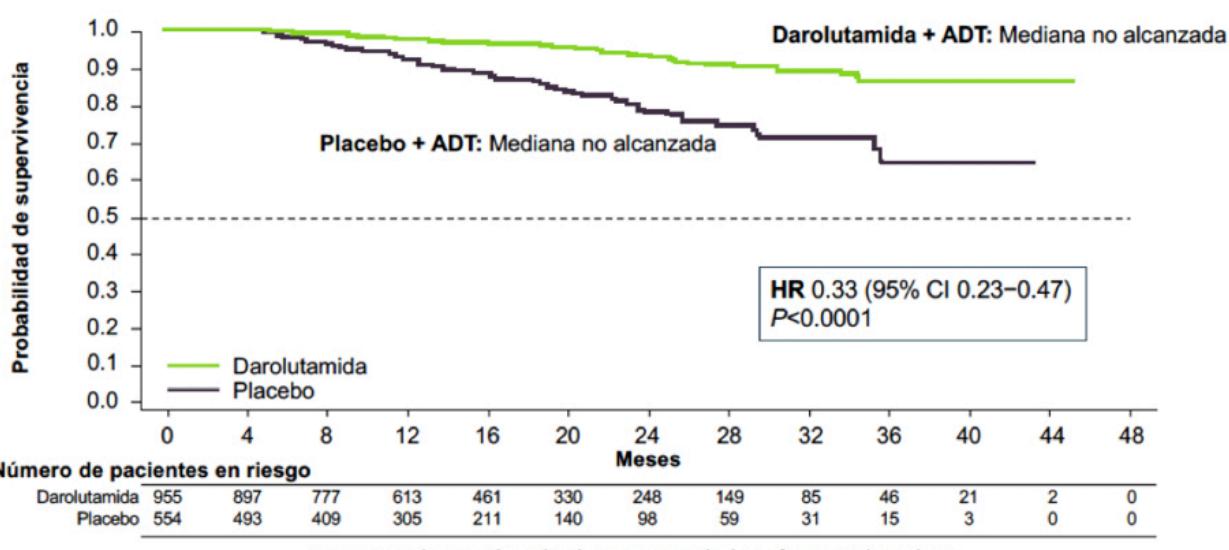
FIGURA 9. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión.



ADT, terapia de privación androgénica; CI, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NR, no alcanzado; PSA, antígeno prostático específico.

Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-46.

FIGURA 10. Curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión de PSA.



Shore N, et al. Presented at the American Urological Association Annual Meeting. May 3, 2019. Chicago, IL. Abstract LBA-09.

FIGURA 11. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica subsiguiente.

Calidad de vida

El estudio ARAMIS también incluyó un análisis de variables exploratorias que evaluaban de manera exhaustiva la **calidad de vida**, incluyendo los cuestionarios BPI-SF, FACT-P, EORTC-QLQ-PR25 y EQ-5D-3L.

El tratamiento con darolutamida se asoció con una menor interferencia y gravedad del dolor, un menor impacto en síntomas urinarios y una mayor calidad de vida (**Figura 12**)²¹.

El análisis del cuestionario EORTC-QLQ-PR25 demostró un retraso significativo en el tiempo a deterioro de síntomas

más urinarios en el grupo de darolutamida frente al grupo placebo (mediana 25,8 vs. 14,8 meses; HR: 0,64; IC95%: 0,54 a 0,76; p < 0,01) (**Figura 13**). Igualmente, el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida medida por el cuestionario FACT-P PCS fue más prolongado en el grupo de darolutamida (mediana 11,1 meses vs. 7,9 meses; HR: 0,80; IC95%: 0,70 a 0,91; p: 0,0005) (**Figura 14**)³⁸.

En resumen, los análisis de la calidad de vida sugieren que **darolutamida no afecta negativamente la calidad de vida** de los pacientes.

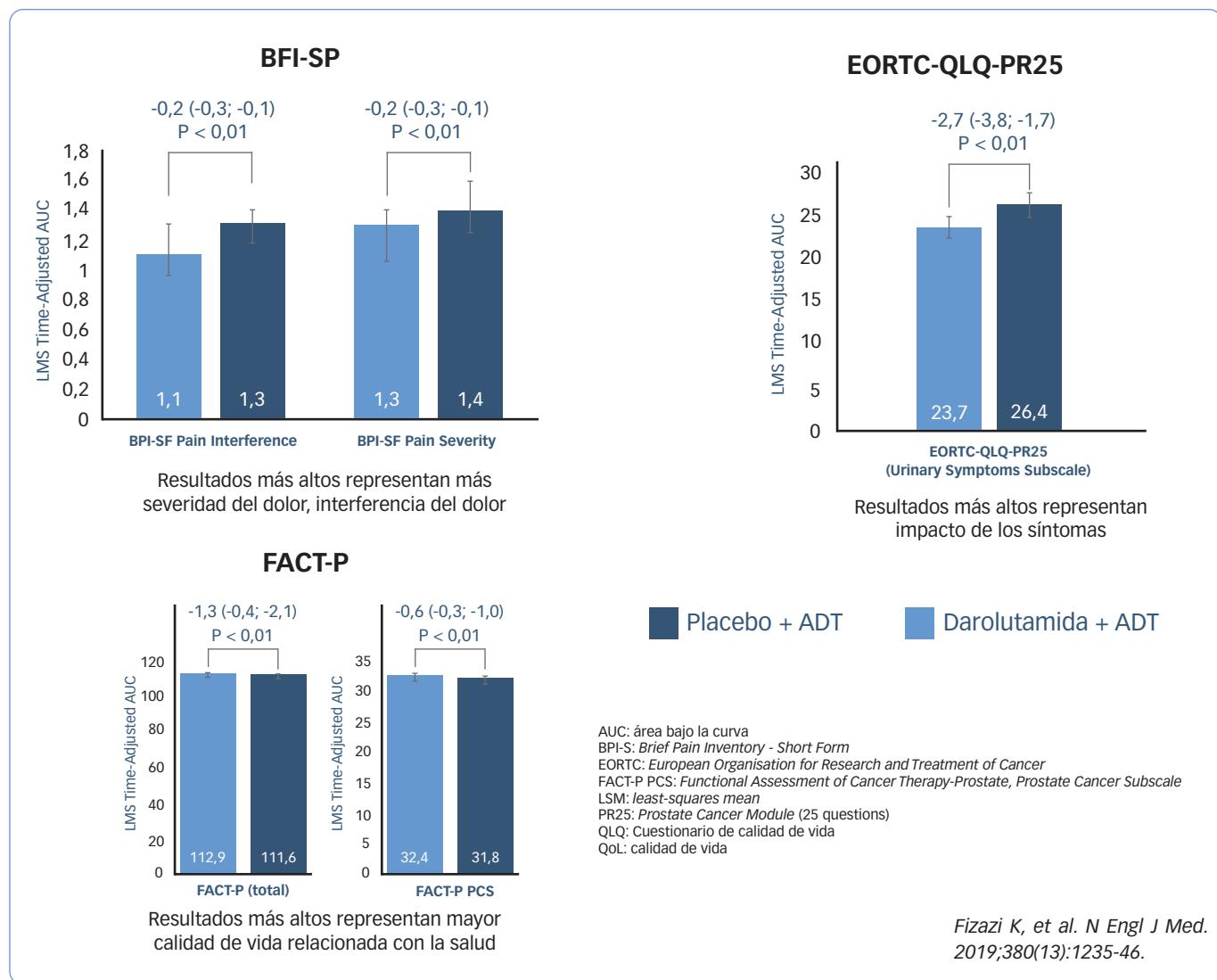


FIGURA 12. Efectos de darolutamida sobre calidad de vida comparado con placebo.

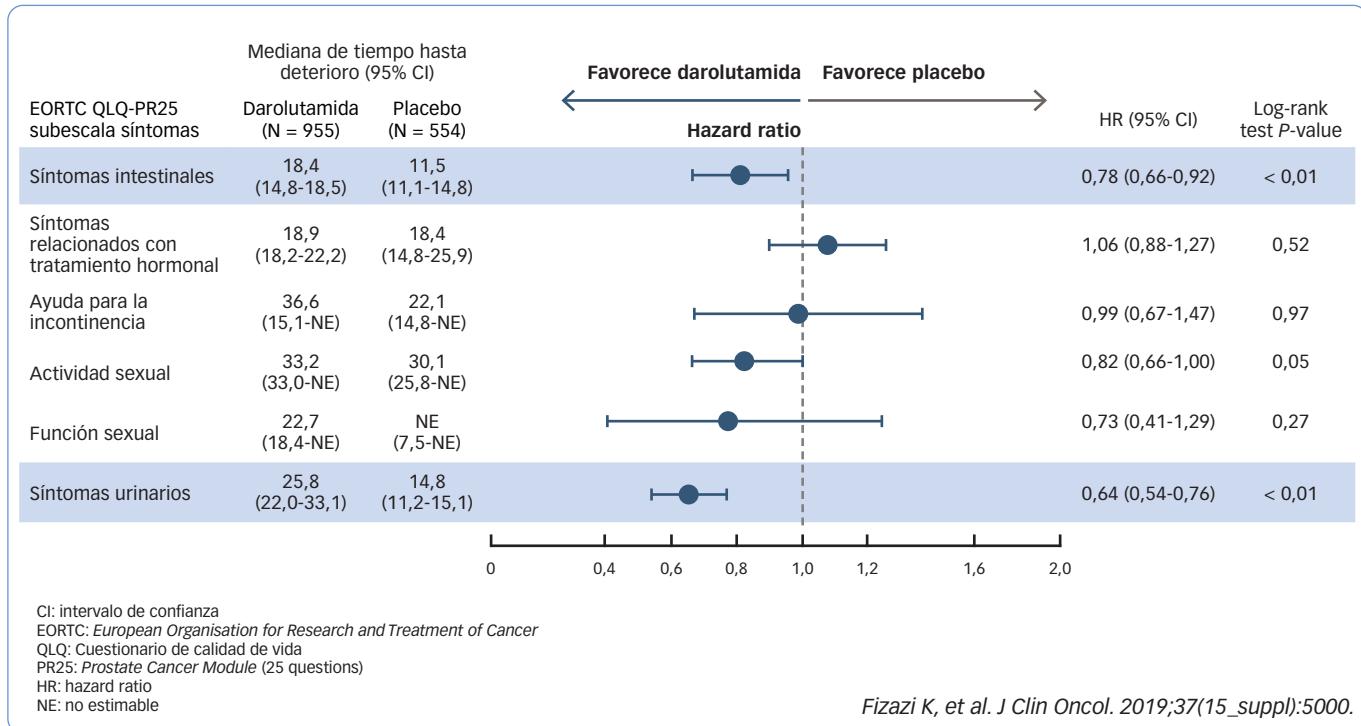
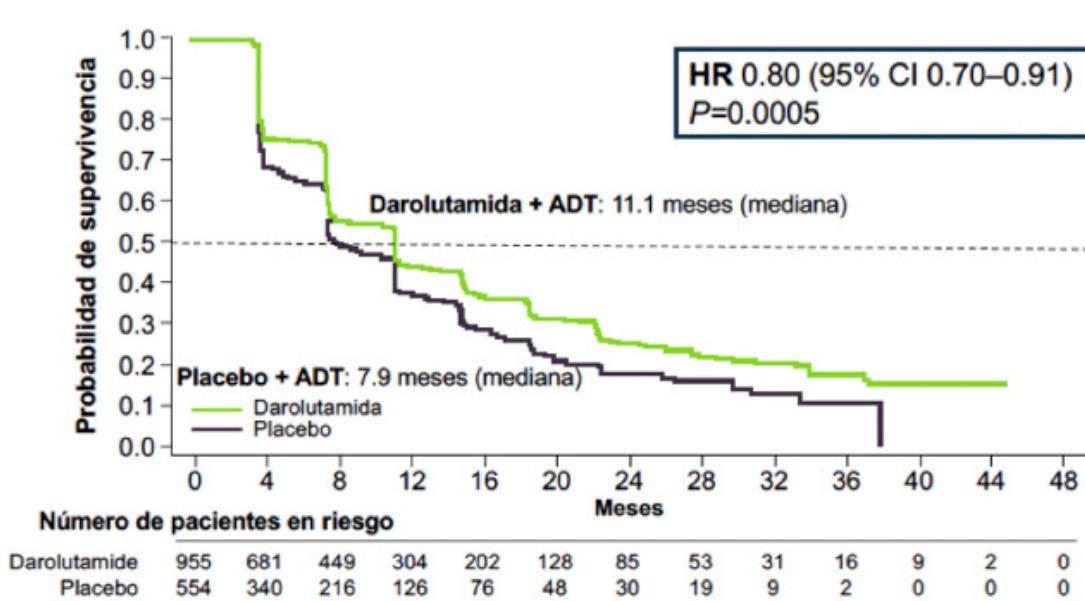


FIGURA 13. Mediana del tiempo hasta el deterioro según el cuestionario EORTC-QLQ-PR25.



ADT: terapia de privación androgénica

CI: intervalo de confianza

FACT-P PCS, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, Prostate Cancer Subscale

HR: hazard ratio.

Fizazi K, et al. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):5000.

FIGURA 14. Curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta deterioro de calidad de vida medida por el cuestionario FACT-P PCS.

Seguridad

El perfil de seguridad de darolutamida, según los datos definitivos publicados recientemente del estudio ARAMIS, fue el siguiente²²:

- Globalmente, se reportaron efectos adversos en el 85,7% de los pacientes que recibieron darolutamida y el 79,2% de los pacientes que recibieron placebo durante la fase de doble ciego. Durante la fase abierta del estudio, en el que se realizó un crossover de pacientes a darolutamida, se presentaron efectos adversos en el 70% de los pacientes. En ambas fases la mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2.
- Se produjeron efectos adversos de grado 3 o 4 en el 26,3% de los pacientes que recibieron darolutamida y en el 21,7% de los que reciben placebo durante la fase doble ciego. En la fase abierta se produjeron en el 15,9% de los pacientes.
- La incidencia de efectos adversos de grado 5 fue similar en el grupo de darolutamida y en el grupo placebo (4,0% y 3,4% respectivamente) en la fase doble ciego. En la fase abierta la incidencia fue del 1,2%.
- Se produjeron efectos adversos graves en el 26,1% de los pacientes en el grupo de darolutamida y en el 21,8% en el grupo placebo en la fase doble ciego, y en el 15,3% de los pacientes en la fase abierta.
- El porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento asignado debido a efectos adversos fue similar en los dos grupos (8,9% en el grupo de darolutamida y 8,7% en el grupo placebo) ([Tabla 5](#)).
- Con la excepción de la fatiga, todos los efectos adversos que aparecieron o empeoraron durante el tratamiento con una frecuencia $\geq 5\%$ sucedieron en < 10% de los pacientes en ambos grupos ([Figuras 15 y 16](#)).

TABLA 5. Resumen de la frecuencia de efectos adversos.

	Darolutamida + TDA n = 954	Placebo + TDA n = 554	Fase abierta tras crossover a darolutamida n = 170
Mediana de exposición (meses)	18,5	11,6	11,0
Cualquier EA, n (%)	818 (85,7)	439 (79,2)	119 (70,0)
Grado 3 o 4, n (%)	251 (26,3)	120 (21,7)	27 (15,9)
Grado 5, n (%)	38 (4,0)	19 (3,4)	2 (1,2)
EA graves, n (%)	249 (26,1)	121 (21,8)	26 (15,3)
Conduce a la interrupción permanente del fármaco, n (%)	85 (8,9)	48 (8,7)	8 (4,7)
EA: efectos adversos; TDA: terapia de deprivación de andrógenos.			

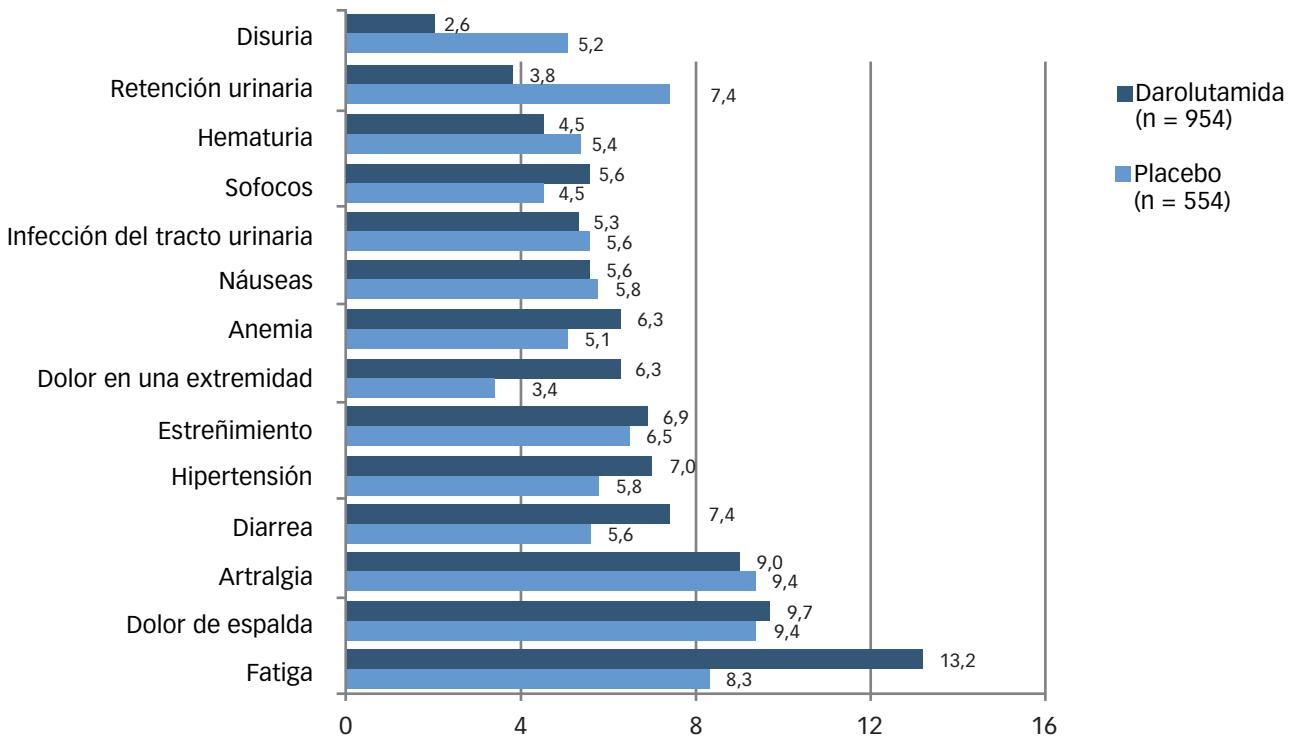


FIGURA 15. Efectos adversos que aparecieron en $\geq 5\%$ de los pacientes (fase doble ciego).

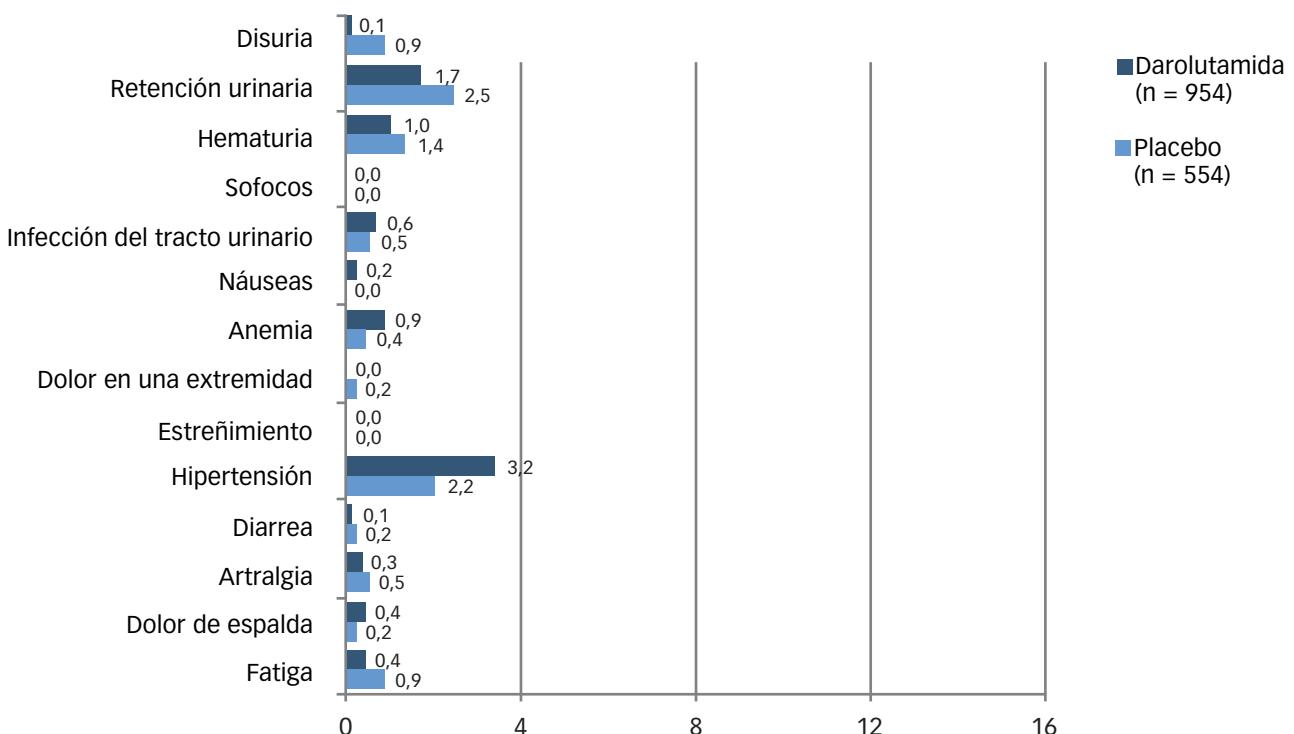


FIGURA 16. Efectos adversos de grado 3 o 4 que aparecieron en $\geq 5\%$ de los pacientes (fase doble ciego).

Efectos adversos de especial interés

Los efectos adversos de especial interés, que están asociados con los inhibidores de los RA de nueva generación, como fracturas, caídas, convulsiones o pérdida de peso, se analizaron después de la agrupación de efectos adversos semejantes o fisiopatológicamente relacionados que aparecieron o empeoraron durante el tratamiento.

Para la mayoría de estos efectos adversos, se encontraron diferencias pequeñas o nulas en su incidencia entre el grupo de darolutamida y el grupo placebo. La incidencia de las **convulsiones** fue del 0,2% en ambos grupos de estudio. La frecuencia de **astenia de grado 3-4** fue del 0,2% con darolutamida y del 0,4% con placebo.

Hay que destacar que, después del ajuste por la duración del tratamiento u periodo de observación, las diferencias entre grupos en la incidencia de efectos adversos de especial interés disminuyeron o desaparecieron ([Tabla 6](#)).

La incidencia de otros efectos adversos de interés, incluyendo hipertensión, erupción cutánea, mareos y trastornos cognitivos, difirió solo ligeramente entre el grupo de darolutamida y el grupo placebo ([Figuras 17 y 18](#)). Hubo una mayor prevalencia de trastornos de arterias coronarias en el grupo de darolutamida frente al grupo placebo (4 vs. 2,7%).

TABLA 6. Efectos adversos ajustados a exposición en la fase doble ciego.

EA, pacientes por 100 pacientes-año*	Darolutamida + TDA n = 954	Placebo + TDA n = 554
Fatiga	8,3	7,4
Fracturas óseas	3,4	3,2
Caídas, incluyendo accidentes	3,3	4,3
Pérdida de peso	2,6	2,2
Condiciones asténicas	2,5	2,7
Erupción cutánea	2,0	1,0
Convulsiones	0,1	0,2
Cambios del estado mental	1,3	1,6
Trastornos del estado de ánimo depresivo	1,4	1,6
Hipertensión	4,9	5,8
Sofocos	3,8	4,0
Arritmia	4,6	3,8
Trastornos de arterias coronarias	2,5	2,4
Fallo cardiaco	1,2	0,8

EA: efectos adversos; TDA: terapia de privación de andrógenos.

La tasa de EA ajustada a la exposición se define como el número de pacientes con un EA particular dividido entre el tiempo de exposición total de los pacientes en el respectivo grupo de tratamiento.

**Pacientes con múltiples episodios del mismo evento adverso son contados una sola vez.*

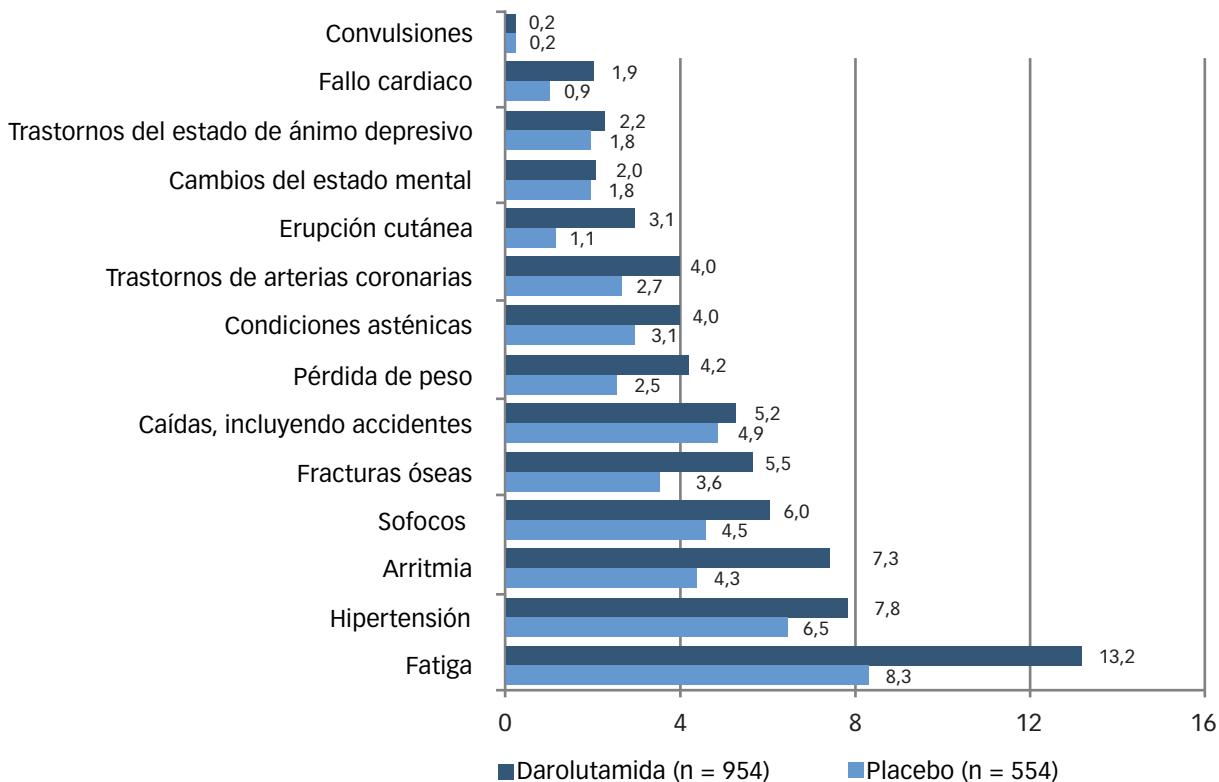


FIGURA 17. Efectos adversos de especial interés en la fase doble ciego.

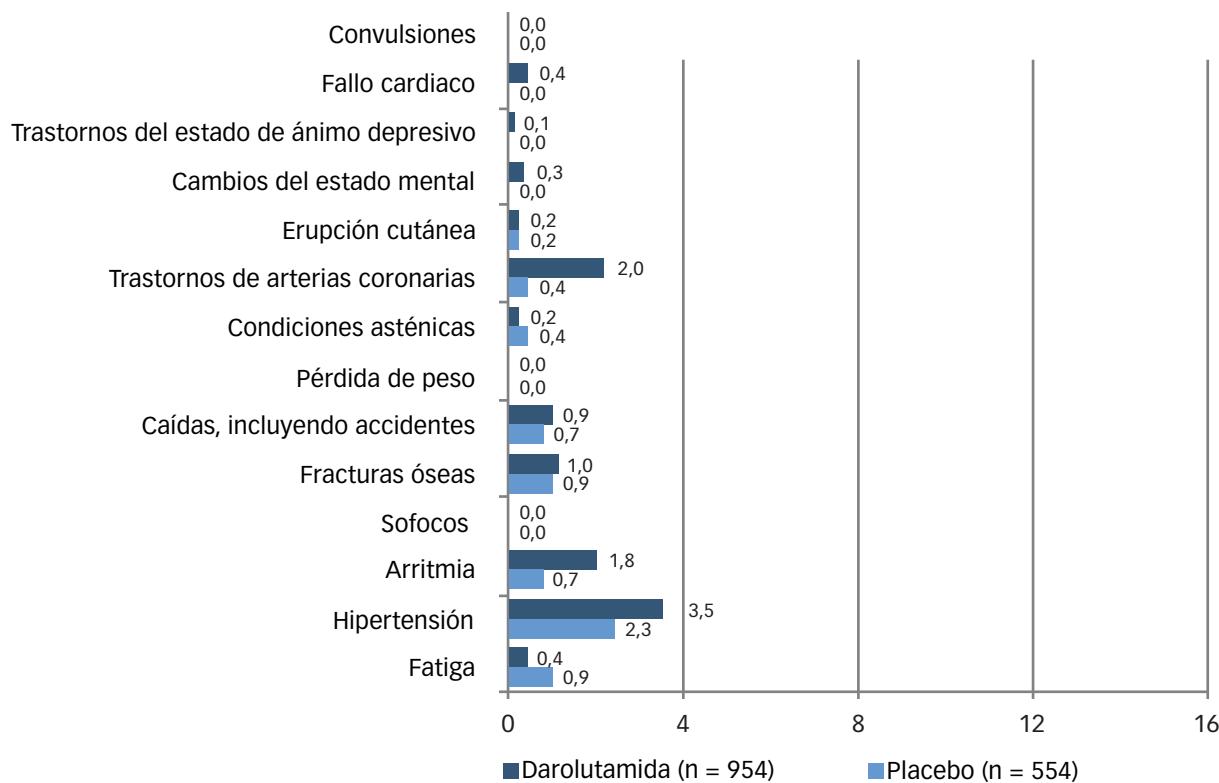


FIGURA 18. Efectos adversos de especial interés de grado 3 o 4 en la fase doble ciego.

Interacciones

La población con CPRCnm es una población en la que coexisten con frecuencia **comorbilidades** y es necesario el uso de **medicación concomitante**, por lo que hay que vigilar especialmente la posibilidad de interacciones medicamentosas³⁹.

En el estudio ARAMIS, la mediana de edad de los pacientes fue de 74 años y la mayoría de ellos presentaba alguna **comorbilidad**, siendo las más habituales **hipertensión arterial**, que estaba presente en más del 64% de los pacientes, **obesidad**, que padecían cerca del 60% de los pacientes y **diabetes** o **hipercolesterolemia**, que estaban presentes en alrededor del 12% de los pacientes²⁷. El 98,7% de los pacientes del grupo de darolutamida y el 98,0% de los pacientes del grupo placebo recibieron

al menos un medicamento concomitante para alguna patología concomitante, principalmente antihipertensivos, antitrombóticos o analgésicos²⁷.

Las interacciones más relevantes de darolutamida se muestran en la **Tabla 7**. La principal característica de darolutamida respecto a sus posibles interacciones con otros medicamentos es que es un **inductor suave del CYP3A4**²⁷. Esta particularidad diferencia darolutamida de otros inhibidores de los RA, pues tanto **enzalutamida como apalutamida son inductores enzimáticos potentes**, principalmente del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común^{20,40}. Tanto enzalutamida como apalutamida pueden tener **numerosas interacciones** con fármacos de uso frecuente, como opioides, antihipertensivos, anticoagulantes, antiagregantes, antiepiépticos, hipnóticos, estatinas o inhibidores de la bomba de

TABLA 7. Principales interacciones de darolutamida.

Efectos de darolutamida sobre otros medicamentos y recomendaciones			
Sustratos de BCRP, OATP1B1 y OATP1B3	<ul style="list-style-type: none"> Rosuvastatina Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Metotrexato Sulfasalazina 	↑ concentraciones plasmáticas del medicamento concomitante	Vigilar a los pacientes para detectar reacciones adversas de los medicamentos concomitantes Evitar la administración conjunta con rosuvastatina, a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica
Efectos de otros medicamentos sobre darolutamida y recomendaciones			
Inductores potentes o moderados del CYP3A e inductores de la P-gp	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicina Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan 	↓ concentraciones plasmáticas de darolutamida	No se recomienda el uso de inductores potentes y moderados del CYP3A4 ni de inductores de la P-gp a menos que no exista ninguna alternativa terapéutica
Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazol 	Darolutamida + un inhibidor de P-gp + inhibidor potente del CYP3A4: ↑ concentraciones plasmáticas de darolutamida	Darolutamida se puede administrar concomitantemente con inhibidores del CYP3A4, la P-gp o la BCRP Vigilar si se usa con un inhibidor de P-gp + un inhibidor potente del CYP3A4

BCRP: proteína de resistencia en cáncer de mama; CYP: citocromo; OATP: polipéptidos transportadores de aniones orgánicos; P-gp: glucoproteína.

protónes³⁹. Por el contrario, no se esperan interacciones clínicamente relevantes con la administración de darolutamida con antihipertensivos como verapamil o nifedipino, con digoxina, con anticoagulantes como dabigatrán o warfarina, con levotiroxina, ni con omeprazol²⁷.

Posicionamiento de darolutamida en las guías de práctica clínica

Darolutamida está incluida en las guías de práctica clínica (GPC) más recientes de diferentes sociedades urológicas y oncológicas, tanto en Europa como en los Estados Unidos, como uno de los fármacos de elección en el tratamiento de primera línea del CPRCnm de alto riesgo:

- En las GPC de 2020 de la *European Association of Urology* (EAU) se recomienda ofrecer apalutamida,

darolutamida oenzalutamida a pacientes con CPRCnm y un alto riesgo de desarrollar metástasis (PSADT ≤ 10 meses) para prolongar el tiempo hasta el desarrollo de metástasis, con un grado de recomendación fuerte⁶.

- En las GPC de 2020 del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de los Estados Unidos, darolutamida se incluye entre los regímenes preferidos para el tratamiento del CPRCnm con un PSADT ≤ 10 meses, junto con apalutamida yenzalutamida⁵.
- En las GPC de 2020 de la *American Urological Association*, la *American Society for Radiation Oncology* y la *Society of Urologic Oncology* de los Estados Unidos se considera que los médicos deben ofrecer apalutamida, darolutamida oenzalutamida con ADT continua a los pacientes con CPRCnm con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica (PSADT ≤ 10 meses) (recomendación fuerte; nivel de evidencia Grado A)⁷.

DISCUSIÓN

Papel de darolutamida en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración no metastásico

El tratamiento del CP supone un reto por la frecuencia creciente de diagnóstico agravado por el envejecimiento de la población⁴¹. Las prioridades actuales en el tratamiento son: minimizar el sobretratamiento de la enfermedad indolente y mejorar los resultados para los pacientes con enfermedad agresiva⁴¹. Dentro de la población de pacientes con CP, los pacientes con CPRCnm presentan la particularidad de mantener una buena situación clínica libre de síntomas. Sin embargo, están en riesgo de desarrollar metástasis, por lo que en el enfoque terapéutico debe ser prioritario mantener su calidad de vida. Por ello, los objetivos en esta población con CPRCnm pasan por **retrasar la progresión y limitar los posibles efectos adversos** derivados del tratamiento, manteniendo una buena calidad de vida²³.

Además, los pacientes con CP suelen ser pacientes de edad avanzada que pueden sufrir **comorbilidades** y estar **polimedicados**²¹. Por ello, es importante vigilar especialmente la posibilidad de **interacciones medicamentosas** y la **toxicidad** de los tratamientos con el fin de que el riesgo beneficio de las terapias sea favorable⁴². En este contexto, **darolutamida** juega un papel relevante pues, como demuestra la evidencia que hemos revisado, **mantiene la calidad de vida y consigue retrasar de manera significativa la progresión de la enfermedad**, medida en términos de **MFS** y de **OS**, con un perfil adecuado de efectos adversos. Entre sus características destaca la poca toxicidad sobre el sistema nervioso central, la cual conviene evitar pues puede tener un enorme impacto negativo en esta población envejecida²⁷. Además, darolutamida presenta escasa **interacción** con otros medicamentos, por lo que puede prescribirse junto con otros fármacos usándose con frecuencia en población anciana, lo que puede facilitar el manejo clínico de estos pacientes²⁷. La práctica ausencia de toxicidad sobre el sistema nervioso central y la escasez de interacciones medicamentosas hacen de darolutamida un fármaco atractivo en pacientes con CP de mayor edad.

Darolutamida dentro del esquema de tratamiento del cáncer de próstata

El tratamiento del CP es complejo y depende de la etapa clínica de la enfermedad^{5,6}. El tratamiento de la **enfermedad localizada o localmente avanzada** incluye muchas opciones terapéuticas incluyendo cirugía, radioterapia y TDA, como se describe en la **Figura 19**⁴³.

Como ya hemos señalado, un pilar del tratamiento del **cáncer de próstata avanzado** es la anulación del eje andrógeno-receptor por medio de la supresión de la producción de testosterona mediante la **castración farmacológica o quirúrgica**^{5,6}. Esto se debe a que los RA promueven el crecimiento del CP al impulsar la expresión de genes involucrados en el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células cancerígenas²⁶.

La TDA consigue una respuesta hasta en el 80% de los pacientes, sin embargo, a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad; se produce el **desarrollo de resistencia a la castración**, es decir, la progresión bioquímica o radiográfica de la enfermedad a pesar de mantener los niveles de castración de testosterona sérica. La mediana de tiempo estimada hasta el desarrollo de resistencia a la castración es de **18 meses**^{6,44}. Muchos de estos pacientes no tienen evidencia radiológica de metástasis y se catalogan como pacientes con **CPRCnm**¹.

Hasta hace poco años no existían opciones terapéuticas para los pacientes con CPRCnm¹. Los resultados del estudio **SPARTAN** mostraron que, en pacientes con CPRCnm de alto riesgo (**PSADT ≤ 10 meses**), apalutamida reducía el riesgo de metástasis a distancia o muerte en un 72%, y proporcionaba una mejora de la **MFS** una mediana de 24 meses¹⁹.

Los **efectos adversos** más comunes con apalutamida incluyeron erupción cutánea, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, hipertensión y hematuria¹⁹. Entre las **precauciones especiales de empleo** de apalutamida se encuentran el riesgo de **convulsiones**, de **caídas** y

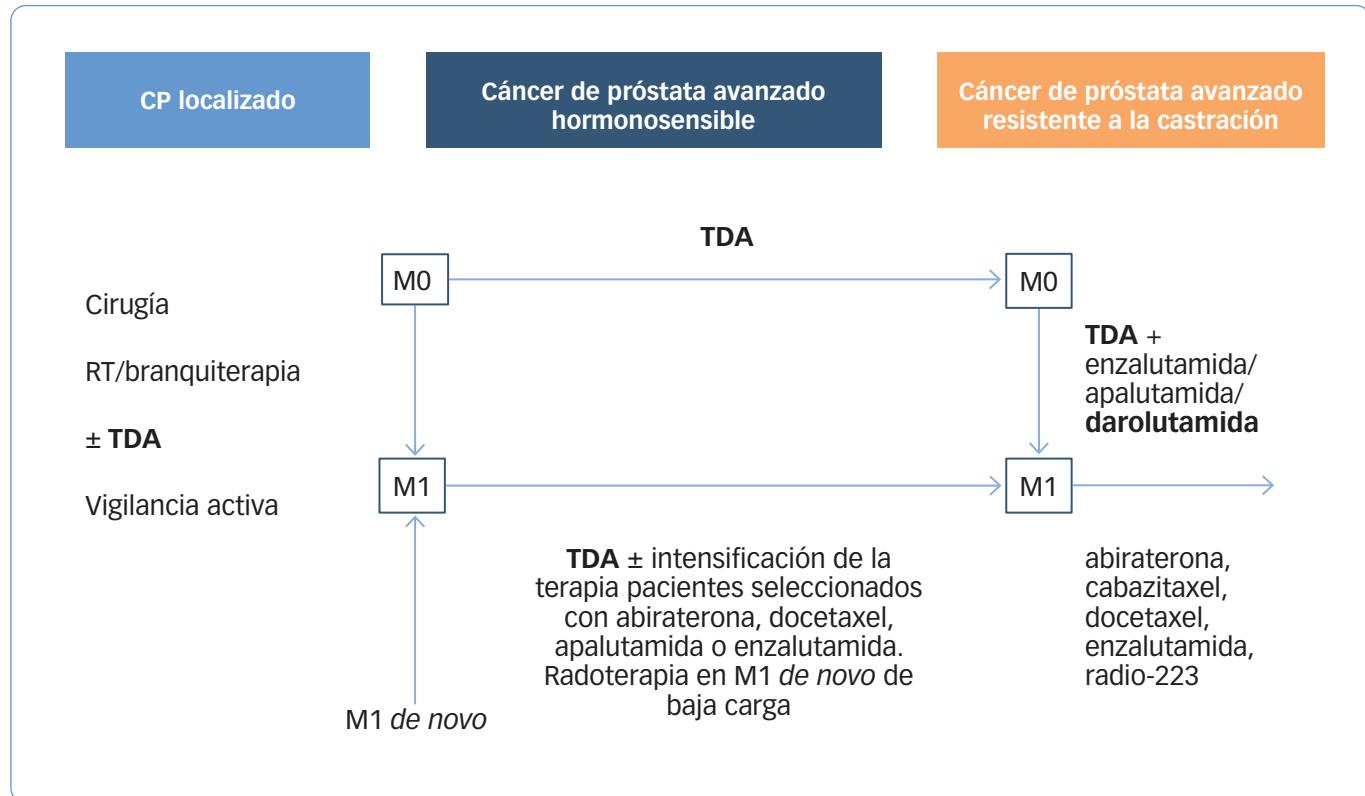


FIGURA 19. Esquema del tratamiento del cáncer de próstata y posicionamiento del tratamiento con darolutamida. CP: cáncer de próstata; RT: radioterapia; TDA: terapia de deprivación de andrógenos.

fracturas, la cardiopatía isquémica, y el riesgo de interacciones con otros medicamentos⁴⁰.

De manera similar, en el estudio PROSPER, el uso de otro nuevo antagonista de los RA, enzalutamida, en pacientes con CPRCnm de alto riesgo, se asoció a una reducción en el riesgo de metástasis a distancia o muerte del 71% y una mejora en la MFS una media de 22 meses. Los efectos adversos comunes asociados con el tratamiento con enzalutamida incluyeron fatiga, eventos musculoesqueléticos (incluyendo dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, rigidez, debilidad o espasmos musculares), fracturas, caídas, hipertensión y eventos cardiovasculares⁴⁵. Las convulsiones son poco frecuentes (< 1%), pero se informaron en un pequeño número de pacientes con enzalutamida en los ensayos de fase III³³. Por ello, entre las precauciones especiales de empleo de enzalutamida se menciona el riesgo de crisis epiléptica, y al igual que con apalutamida, el riesgo de interacciones con otros medicamentos²⁰.

Dentro de todas estas opciones de tratamiento, por su perfil de seguridad y bajo riesgo de interacciones,

darolutamida es una alternativa de tratamiento eficaz, segura y con un buen perfil de interacciones para el tratamiento de pacientes con CPRCnm de alto riesgo²⁷ (Figura 19).

Relevancia del retraso en la aparición de metástasis en el cáncer de próstata resistente a castración no metastásico

El pronóstico de los pacientes con CPRCnm y su calidad de vida cambia de forma radical con la aparición de metástasis⁴⁶⁻⁴⁸. Por ello se ha considerado que el objetivo de prolongar la MFS de los pacientes con CPRCnm es clínicamente muy relevante y justifica el empleo de terapias, como darolutamida, que puedan prolongar este intervalo⁴⁹.

Además, la aparición de metástasis puede tener mucho impacto en el sistema sanitario en términos económicos. El gasto secundario derivado de la aparición de metástasis es especialmente elevado cuando se producen eventos relacionados con el esqueleto asociados a las metástasis, tales como fracturas patológicas, síntomas

que requieran la necesidad de radioterapia o cirugía ósea, o la aparición de otras complicaciones graves e incapacitantes como la compresión de la médula espinal⁵⁰. Además, el coste se multiplica con la aparición de metástasis sucesivas⁵¹.

Aunque harían falta estudios específicos en ese sentido, darolutamida podría suponer una reducción de recursos al disminuir el coste que supone la aparición de metástasis en esta población tan vulnerable⁵².

Valor y significado clínico de la supervivencia libre de metástasis dentro del cáncer de próstata resistente a castración no metastásico

Como hemos visto en el estudio ARAMIS, y en otros estudios que evalúan los antagonistas de los RA de nueva generación, la **MFS** es en la actualidad una variable clave en los ensayos clínicos y en la aprobación de fármacos para el CP¹⁶. La MFS se ha **definido** como el tiempo desde la aleatorización a la confirmación de la primera metástasis a distancia o muerte por cualquier causa, lo primero que ocurra²¹.

El uso de MFS como variable primaria en el desarrollo de ensayos clínicos tiene múltiples **ventajas**, pero hay que tener en cuenta algunos **inconvenientes**.

Entre las ventajas destaca que se requieren **menos pacientes** para el estudio y menos seguimiento que otras variables como la **OS**, y además no se afecta por las terapias subsiguientes²¹. Esto puede **agilizar el desarrollo de ensayos clínicos** para escenarios como el CPRCnm, que hasta hace pocos años carecía de alternativas terapéuticas¹.

Por otra parte, se ha demostrado que la **MFS** es un **buen marcador subrogado de la OS** en el CP localizado⁵³ y tiene una **correlación positiva fuerte con la OS** en el CPRCnm⁵⁴. Además, el desarrollo de una metástasis ósea se asocia con **mayor mortalidad**, sobre todo si aparece un evento relacionado con el esqueleto⁵⁵. Por tanto, la MFS es una **posible variable predictiva** de la evolución de la enfermedad y su modificación en respuesta a un tratamiento se traduce en un **efecto sobre una variable de gran interés clínico**, como es la aparición de metástasis que condiciona la vida y la supervivencia del enfermo⁴¹.

Sin embargo, el uso de la MFS como variable en los ensayos clínicos en el CPRCnm puede tener algunos **inconvenientes**. El más obvio es que puede haber un **sesgo en la medición** dependiendo de la periodicidad en la que se hacen las pruebas para detectar metástasis en los ensayos clínicos. Además, la **definición de MFS** no es homogénea entre los distintos estudios, pues cambia tanto en la definición de progresión como en el periodo en el que se consideraron los eventos⁴⁹. En el estudio **PROSPER** la definición de progresión incluía progresión linfática pélvica y extrapélvica³³, mientras que en los estudios **SPARTAN** y **ARAMIS** se incluye solo la progresión extrapélvica^{19,21}. Respecto al tiempo para considerar eventos, el estudio PROSPER excluye muertes sin progresión de la enfermedad más allá de 112 días de finalización del tratamiento³³; sin embargo, los estudios SPARTAN y ARA-MIS incluyen muertes más allá de esa fecha^{19,21}. Esto y otras diferencias en el diseño hacen que los resultados entre los estudios no sean directamente comparables.

Por otra parte, el uso de la MFS, y en general la PFS, puede llevar a la **aprobación de fármacos que no sean efectivos**. Es importante tener en cuenta que el tratamiento con un fármaco experimental, incluso si es ventajoso en términos de PFS, **puede estar asociado con una OS más pobre**. Esto puede deberse, por ejemplo, a la toxicidad a largo plazo, a los diferentes perfiles de resistencia a los tratamientos utilizados después de la progresión (que condiciona siguientes líneas de tratamiento), o a la posibilidad de cambios biológicos que pueden conducir a un aumento del potencial metastásico⁵⁶. Por ejemplo, **denosumab** demostró que prolonga la MFS en 4,3 meses en pacientes con CPRCnm pero no aumentaba la OS⁵⁷. Por lo tanto, cuando la PFS sea el criterio de valoración primario, idealmente es necesario disponer del seguimiento completo de todos los pacientes hasta la muerte para asegurar que no hay un efecto perjudicial en términos de OS⁵⁷.

Respecto a la eficacia de los tratamientos subsiguientes, si es posible se recomienda determinar la PFS después de la siguiente línea de tratamiento, lo que se ha denominado la **PFS2**. La PFS2 se define como el tiempo desde la aleatorización (o registro, en ensayos no aleatorizados) hasta la **segunda progresión objetiva de la enfermedad**, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero⁵⁷.

La PFS2 se ha considerado un buen marcador subrogado de OS en tumores sólidos⁵⁸. Sin embargo, es probable

que el cambio de tratamiento unidireccional al brazo experimental después de la progresión **dificulte cualquier comparación posterior** en términos de OS y otras variables secundarias a largo plazo⁵⁷, y no permite definir una secuencia adecuada de tratamiento a la progresión.

Con todos estos argumentos, las agencias reguladoras como la FDA consideran que **la MFS es un objetivo razonable en los ensayos clínicos**, porque la transición de CPRCnm a enfermedad metastásica detectable es un evento clínicamente relevante y puede requerir intervenciones adicionales. Sin embargo, consideran que

para asegurar un beneficio clínico se requiere una mejora de gran magnitud y una evaluación riesgo-beneficio favorable⁴². Es decir, que a la hora de usar fármacos que prolonguen la MFS, hay que tener en cuenta el **riesgo de toxicidad o deterioro en calidad de vida del tratamiento**⁴².

En la actualidad, la MFS se ha convertido en una variable muy útil en el desarrollo de ensayos clínicos en CP y es la variable primaria en los **ensayos pivotales** de los antagonistas de RA de nueva generación, entre ellos el estudio ARAMIS con darolutamida^{19,21,33}.

CONCLUSIONES

- Excluyendo el cáncer de piel, el **CP** es el cáncer más frecuente en España. Se diagnostican cerca de **35.000 casos anuales** de CP y es la causa de más de **5.000 fallecimientos** anuales en nuestro país.
- El **CPRCnm** representa alrededor del **7% de todos los casos de CP**. Una gran proporción de los pacientes con CPRCnm (más del 60%) son pacientes de **alto riesgo**, es decir, tienen un mayor riesgo de desarrollar metástasis o morir a causa del CP o por cualquier causa.
- Los pacientes con CPRCnm mantienen en su mayoría una **buenas situación clínica**. Sin embargo, su **pronóstico y su calidad de vida** cambian de forma radical con la aparición de **metástasis**. Retrasar el desarrollo de metástasis y el deterioro clínico asociado tiene una enorme relevancia clínica.
- Hasta hace pocos años **no existían opciones terapéuticas** que pudieran prolongar la MFS en los pacientes con CPRCnm. Los antagonistas de RA de nueva generación son opciones que permiten cubrir esta necesidad.
- La **MFS** se considera una variable muy útil en el desarrollo de los ensayos clínicos en CP. Es la variable primaria en los **ensayos pivotales** de los antagonistas de RA de nueva generación.
- Los pacientes con CP son pacientes de **edad avanzada** y suelen presentar **comorbilidades asociadas** y **estar polimedicados**. Por ello, es importante vigilar que los tratamientos dirigidos a prolongar la MFS no provoquen **toxicidad**, pongan al paciente en riesgo de **interacciones de consecuencias potencialmente graves**, o deterioren la **calidad de vida** del paciente.
- **Darolutamida** es un antagonista del RA no esteroideo de nueva generación que tiene una estructura molecular característica y singular que le distingue de otros antagonistas del RA.
- **Darolutamida** ejerce un **triple mecanismo de acción** sobre el RA: se une con **alta afinidad y selectividad** al RA inhibiéndolo de manera competitiva, inhibe fuertemente la **translocación** al núcleo del RA activado, e inhibe la **transcripción** mediada por el RA.
- **Darolutamida mantiene las propiedades antagonistas** del RA en las células tumorales del cáncer de próstata que expresan elevados niveles de RA. Por su **estructura flexible**, se mantiene como antagonista del RA ante las **mutaciones del RA** que confieren resistencia a antagonistas de RA de primera y segunda generación.
- Los estudios preclínicos en animales demuestran que darolutamida tiene **un paso reducido a través de la BHE intacta**. Por ello, se asocia a una baja probabilidad de que atraviese la BHE intacta en humanos en un grado clínicamente relevante, lo que podría asociarse a escasa toxicidad a nivel de sistema nervioso central.
- Los estudios de fase I y II de darolutamida (ARADES y ARAFOR) concluyeron que es un tratamiento **bien tolerado** y que exhibe **actividad antitumoral** en hombres con CPRCm. Se recomendó la dosis de 1.200 mg al día para estudios posteriores.
- En el estudio de fase III ARAMIS, **darolutamida** se asoció a una mejora de la MFS de 22 meses y a una mejora significativa de la OS en comparación con placebo + TDA en varones con **CPRCnm de alto riesgo**.
- Los resultados del estudio ARAMIS señalan que la incidencia de **efectos adversos** es comparable en pacientes tratados con **darolutamida o tratados con placebo**, a pesar de la edad avanzada, las comorbilidades y el alto uso de medicación concomitante en ambas ramas de tratamiento. Los efectos adversos comunicados en más del 5% de los pacientes incluyeron: fatiga, dolor de espalda, artralgia, diarrea, hipertensión, estreñimiento, dolor en una extremidad, anemia, náuseas, infección urinaria y sofocos.

- Darolutamida presenta un **reducido perfil de interacciones farmacológicas**, lo que puede reducir potenciales complicaciones en pacientes polimedicados y facilitar su manejo clínico.
- El tratamiento con **darolutamida** mantiene la **calidad de vida relacionada con la salud** en los pacientes con **CPRCnm de alto riesgo** y retrasa la aparición de síntomas locales en comparación con el placebo.
- Las **GPC internacionales** más recientes recomiendan, con un grado de recomendación fuerte, ofrecer **darolutamida** a pacientes con CPRCnm y un alto riesgo de desarrollar metástasis, definido como un PSADT \leq 10 meses, con el fin de prolongar el tiempo hasta el desarrollo de metástasis.

CONSIDERACIONES FINALES

El estudio ARAMIS, un estudio pivotal fase III en pacientes con CPRCnm y alto riesgo de metástasis, ha demostrado que darolutamida en relación con placebo aumenta de manera estadísticamente significativa la **supervivencia libre de metástasis** (variable principal) y la **supervivencia global** (variable secundaria). Si bien esta última se considera como la variable más importante en la evaluación de fármacos oncológicos, el panel considera que la supervivencia libre de metástasis es un *end point* muy relevante con una repercusión directa en el beneficio clínico en esta población de pacientes, ya que se asocia a un mantenimiento de la calidad de vida relacionada con la salud.

El tratamiento con **darolutamida** también demostró en el estudio ARAMIS un impacto positivo sobre el **tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático y el tiempo hasta la primera quimioterapia citotóxica**.

Del **perfil de efectos secundarios** objetivados en el estudio ARAMIS se puede concluir que darolutamida es un fármaco seguro y bien tolerado. La inciden-

cia de efectos adversos de grado 3-4 es baja y no se asocia a un empeoramiento de la calidad de vida en la población en estudio.

De acuerdo con la evidencia publicada se puede considerar **darolutamida** como una opción terapéutica junto a **enzalutamida** y **apalutamida** en pacientes con **CPRCnm de alto riesgo** definido por un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. Los resultados de eficacia de los estudios pivotales realizados en CPRCnm deben ser interpretados en el escenario determinado por las pruebas de estadificación de dichos estudios, es decir, pacientes considerados como no metastásicos con imagen convencional (TC, gammagrafía ósea).

No se dispone en la actualidad de ensayos clínicos que comparen directamente darolutamida, enzalutamida y apalutamida en el tratamiento de pacientes con CPRCnm. Por tanto, a día de hoy no existe evidencia que demuestre la superioridad de un fármaco en relación con otros. Por último, tampoco se conoce en la actualidad la mejor estrategia terapéutica tras la progresión a estos nuevos antiandrógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. Lancet. 2016;387(10013):70-82.
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63-89.
3. SEOM_cifras_cancer_2019.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: https://seom.org/images/SEOM_cifras_cancer_2019.pdf
4. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PLoS ONE. 2015;10(10):e0139440.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Version 2.2020 — May 21, 2020 [Internet]. [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
6. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
7. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline - American Urological Association [Internet]. [citado 2 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer>
8. Angulo J, Romero I, Díaz-Puente MT, Enrech S, Díez R, Molina T. Supervivencia del cáncer de próstata resistente a la castración en la práctica clínica y el papel del tratamiento. Rev Colomb Cancerol. 2017;21(2):95-103.
9. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008;26(7):1148-59.
10. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Perez-Lopez R, Oyen WJG, et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2019;75(2):285-93.
11. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review: The Epidemiology of CRPC. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180-92.
12. Shore ND, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, et al. Review of the real-world prevalence of mHSPC, nmCRPC, mCRPC, and gene alterations associated with HRR in prostate cancer (PC). JCO. 2020;38(6_suppl):229-229.
13. Nakabayashi M, Hayes J, Taplin M-E, Lefebvre P, Lafeuille M-H, Pomerantz M, et al. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer: evidence that Gleason score 6 cancer can evolve to lethal disease. Cancer. 2013;119(16):2990-8.
14. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). JCO. 2013;31(15_suppl):e16052-e16052.
15. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2017;120(5B):E80-6.
16. Beaver JA, Kluzet PG, Pazdur R. Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials. N Engl J Med. 2018;378(26):2458-60.
17. Llorente C, de la Morena JM, Ardura MA. [PSA doubling time as a new diagnostic and prognostic method for prostate cancer]. Arch Esp Urol. 2006;59(10):1083-7.
18. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, Quigley J, Quach D, Smith P, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. Can J Urol. 2015;22(4):7858-64.
19. Markham A, Duggan S. Darolutamide: First Approval. Drugs. 2019;79(16):1813-8.
20. AEMPS. Ficha técnica enzalutamida. [Internet]. [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT_113846002.pdf
21. 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(13):1235-46.
22. 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(11):1040-9.
23. Markham A, Duggan S. Darolutamide: First Approval. Drugs. 2019;79(16):1813-8.
24. nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf
25. Research C for DE and. FDA approves darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer. FDA [Internet]. 20 de diciembre de 2019 [citado 27 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-darolutamide-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>
26. Fizazi K, Smith MR, Tombal B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(5):332-40.
27. AEMPS. Ficha técnica darolutamida. [Internet]. [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/1201432001/P_1201432001.pdf
28. Moilanen A-M, Riikonen R, Oksala R, Ravanti L, Aho E, Wohlfahrt G, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. Sci Rep. 2015;5:12007.
29. Zurth C, Sandman S, Trummel D, Seidel D, Nubbemeyer R, Gieschen H. Higher blood-brain barrier penetration of [¹⁴C]apalutamide and [¹⁴C]enzalutamide compared to [¹⁴C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. JCO. 2019;37(7_suppl):156-156.
30. Sugawara T, Baumgart SJ, Nevedomskaya E, Reichert K, Steuber H, Lejeune P, et al. Darolutamide is a potent androgen receptor antagonist with strong efficacy in prostate cancer models. Int J Cancer. 2019;145(5):1382-94.
31. Fizazi K, Massard C, Bono P, Jones R, Kataja V, James N, et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. Lancet Oncol. 2014;15(9):975-85.
32. Massard C, Penttinen HM, Vjaters E, Bono P, Lietuvietis V, Tammela TL, et al. Pharmacokinetics, Antitumor Activity, and Safety of ODM-

- 201 in Patients with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Open-label Phase 1 Study. *Eur Urol.* 2016;69(5):834-40.
33. 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):2465-74.
 34. Celli D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health.* 2009;12(1):124-9.
 35. van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2418-24.
 36. EQ-5D-3L – EQ-5D [Internet]. [citado 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/>
 37. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *JCO.* 2020;38(15_suppl):5514-5514.
 38. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Kuss I, Le Berre M-A, 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). *JCO.* 2019;37(15_suppl):5000-5000.
 39. Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M, et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Target Oncol.* 2019;14(5):527-39.
 40. AEMPS. Ficha técnica apalutamida [Internet]. [citado 14 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT_1181342001.pdf
 41. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(7):645-57.
 42. Research C for DE and. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [citado 15 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonmetastatic-castration-resistant-prostate-cancer-considerations-metastasis-free-survival-endpoint>
 43. Schmid S, Omlin A. Progress in therapy across the spectrum of advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2020;17(2):71-2.
 44. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(21):1393-8.
 45. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Pensin DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197-206.
 46. Smith MR, Cook R, Lee K-A, 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.
 47. Smith MR, Kabbabinavar 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. *JCO.* 2005;23(13):2918-25.
 48. Villavicencio H. Quality of Life of Patients with Advanced and Metastatic Prostatic Carcinoma. *Eur Urol.* 1993;24(2):118-21.
 49. Brave M, Weinstock C, Brewer JR, Chi D-C, Suzman DL, Cheng J, et al. An FDA Review of Drug Development in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(18):4717-22.
 50. McDougall JA, Bansal A, Goullart BHL, McCune JS, Karnopp A, Fedorenko C, et al. The Clinical and Economic Impacts of Skeletal-Related Events Among Medicare Enrollees With Prostate Cancer Metastatic to Bone. *Oncologist.* 2016;21(3):320-6.
 51. Li TT, Shore ND, Mehra M, Todd MB, Saadi R, Leblay G, et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. *Cancer.* 2017;123(18):3591-601.
 52. Riaz IB, Almutairi A, Lang DK, Asghar N, Riaz A, Yao Y, et al. Cost-effectiveness of novel antiandrogens (AAs) for treatment of nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). *JCO.* 2020;38(15_suppl):5583.
 53. 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.* 2017;35(27):3097-104.
 54. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *JCO.* 2018;36(15_suppl):5032.
 55. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14(2):177-83.
 56. EMA. Appendix 1 to the guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free (DFS) confirmatory trials [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 20 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>
 57. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
 58. Mainwaring PN, Zhang L, Mundle SD, Liu K, Pollozi E, Gray A, et al. Correlation of progression free survival-2 and overall survival in solid tumors. *Ann Oncol.* 2019;30 (suppl_5):v159-v193.



uronc-OR

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA