

1. TÍTULO

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE DAROLUTAMIDA EN COMBINACIÓN CON DOCETAXEL Y TERAPIA DE PRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONO-SENSIBLE METASTÁSICO (CPHSm).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco (genérico y comercial): Darolutamida (Nubeqa).
- b. Indicación: Cáncer de próstata hormonosenible metastásico en primera línea de tratamiento en combinación con docetaxel y terapia de privación androgénica.
- c. Dosificación: 600 mg (2 comprimidos de 300 mg) dos veces al día.
- d. No existe biomarcador predictivo para la selección de pacientes.
- a. Aprobación EMA: Tras una recomendación positiva del CHMP con fecha 26 de enero de 2023 [1], esta indicación fue aprobada por la EMA con fecha 1 de marzo de 2023 [2]. El nivel de evidencia es I. La calificación de la escala de beneficio clínico ESMO-MCBS publicada es 4 [3]. La FDA aprobó la indicación con fecha 5 de agosto de 2022 [4].

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Marzo de 2023.

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cuarto en incidencia a nivel mundial, incluyendo ambos sexos, con 1.414.259 nuevos casos (7,8% del total), el tercero en prevalencia, con 4.956.901 personas (11,2% del total), con mortalidad de 375.304 pacientes (3,8%) [5]. Según REDECAN, en España, la incidencia estimada en 2023 es de 29.002 casos, mientras que la prevalencia en 2020 fue 259.788 personas [6] y la mortalidad en 2021, de 5.889 personas [7]. Respecto al cáncer de próstata hormonosenible metastásico (CPHSm), en una serie española entre 2015 y 2019, la prevalencia puntual fue de 12.2% a 14.6% y la incidencia media del 2.5% (rango, 2.2-3%) de los pacientes con cáncer de próstata [8].

El CPHSm se clasifica según el volumen tumoral, en bajo y alto volumen, estos últimos cuando presentan metástasis viscerales o ≥ 4 metástasis óseas, al menos una de ellas fuera de la columna vertebral o pelvis [9]. Otra clasificación propuesta es la del estudio LATITUDE, en bajo y alto riesgo, asignándose en este grupo los pacientes con dos de

tres factores propuestos: metástasis viscerales, ≥ 3 metástasis óseas y valor de Gleason 8-10 [10]. También se clasifica como CPHSm recurrente, si las metástasis se presentan tras tratamiento del tumor primario, o de novo, si el diagnóstico inicial se produce con la presencia de metástasis [11]. El pronóstico es peor en los pacientes con alto volumen y diagnóstico de novo [12,13].

A partir del beneficio de supervivencia demostrado en sendos ensayos aleatorizados, la intensificación mediante la combinación de terapia de privación androgénica (TPA) con docetaxel o un agente hormonal, abiraterona (en combinación con prednisona), enzalutamida o apalutamida constituye el tratamiento estándar actual del CPHSm [14-20]. Las medianas de supervivencia global (SG) obtenida con dichas combinaciones varían entre 53 y 79 meses, no alcanzadas en algunos estudios, comparado con 36 a 52 meses en los brazos control, con unas *hazard ratios* (HR) entre 0.60 y 0.76, significativas en todos los casos [14-20]. Las diferencias entre estudios se deben, aparte de las diferencias en las medianas de seguimiento, a las diferencias en las poblaciones incluidas.

Tanto docetaxel como abiraterona (en combinación con prednisona), apalutamida y enzalutamida poseen la aprobación en primera línea de tratamiento del CPHSm en combinación con TPA y todos ellos están financiados por el Sistema Nacional de Salud.

En los análisis por subgrupos de alto y bajo volumen/riesgo y recurrentes o de novo, en general post hoc, no se puede definir de manera concluyente la selección de pacientes, aunque el pronóstico es peor en los pacientes con diagnóstico sincrónico de metástasis y algunos autores sugieren que los pacientes con bajo volumen de tumor no parecen beneficiarse del tratamiento con docetaxel [14,15]. No existen otros factores clínicos ni biomarcadores validados predictores del beneficio de docetaxel o de los agentes hormonales.

La heterogeneidad de los pacientes con CPHSm, con la presencia de grupos de peor pronóstico y la ausencia de factores predictores conduce al diseño de nuevas estrategias para mejorar los resultados del tratamiento. La demostración cronológicamente anterior del beneficio de docetaxel ha permitido el diseño de tripletes terapéuticos con TPA, docetaxel y un agente hormonal. En el estudio ENZAMET, el 45% de los pacientes recibió docetaxel más TPA, con un beneficio significativo en SG del triplete en los pacientes con diagnóstico de novo (HR 0.73, intervalo de confianza [IC] 95% 0.595-0.99) [18]. En el estudio PEACE-1, donde todos los pacientes incluidos fueron de novo, la comparación del triplete con TPA, docetaxel y abiraterona demostró un beneficio evidente en SG, con una mediana de 5.72 años respecto a 4.72 años en el brazo de TPA más docetaxel (HR 0.82, IC 95% 0.69-0.98) [21].

En este contexto, se diseñó el estudio ARASENS, que comparó darolutamida, docetaxel y TPA como brazo experimental con docetaxel y TPA como brazo control [22]. Darolutamida (nombre comercial: Nubeqa) es un inhibidor del receptor androgénico (RA) con una estructura flexible de pirazol sustituido polar, que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor e inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA [23]. Keto darolutamida, un metabolito principal, exhibió una actividad in vitro similar a la de darolutamida. El tratamiento con darolutamida reduce la proliferación de las células tumorales de la próstata consiguiendo una potente actividad antitumoral.

Darolutamida (Nubeqa) está aprobado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica, a partir del ensayo fase III ARAMIS [24,25].

5. EFICACIA

El estudio ARASENS es un estudio internacional, aleatorizado, fase III, doble ciego, que asignó en un ratio 1:1 a recibir darolutamida 600 mg (2 comprimidos de 300 mg) dos veces al día o placebo en combinación con docetaxel más TPA [22]. Se incluyeron 1306 pacientes con CPHSm que no habían recibido tratamiento sistémico previo en este escenario, 651 en el brazo de darolutamida y 655 en el brazo de placebo.

Todos los pacientes fueron varones con CPHSm que no habían recibido tratamiento sistémico en este escenario. El 86.1% de los pacientes presentaban metástasis en el momento del diagnóstico de la neoplasia de próstata. La media de edad fue 67 años (rango: 41-89). Todos presentaban índice de ECOG 0 o 1, con un 71% con ECOG 0. Algo más del 50% fueron de raza caucásica, un 36% asiáticos y solo un 4% de raza negra. Aproximadamente el 78% de los pacientes presentaban un grado de Gleason ≥ 8 . Respecto a las localizaciones metastásicas, el 79.5% de los pacientes presentaban metástasis óseas sin viscerales y el 17.5% presentaban metástasis viscerales. La media del valor del PSA fue 27 ng/mL (rango: 0-11.947). La media del valor de fosfatasas alcalinas fue 145 UI/L y el 55.5% de los pacientes presentó niveles por encima del límite superior normal. Todas las características demográficas basales se encontraba equilibradas entre ambos brazos del estudio.

La aleatorización se realizó mediante los siguientes factores de estratificación:

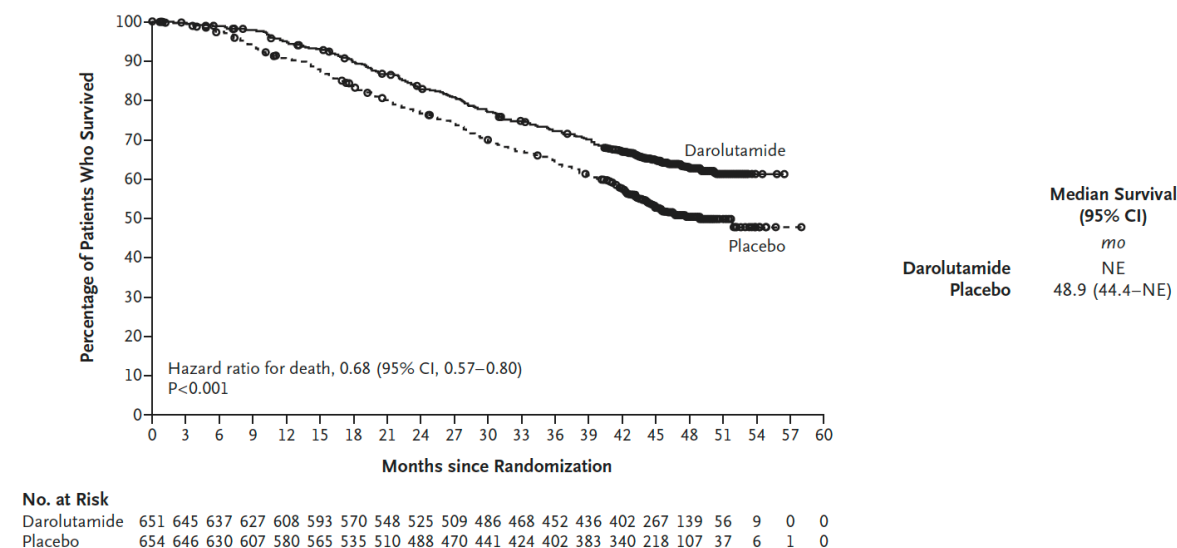
- Extensión de la neoplasia: M1a (metástasis ganglionares), M1b (metástasis óseas) y M1c (metástasis viscerales).
- Valor de fosfatasas alcalinas: Inferior y superior al límite superior normal.

La selección de los pacientes no se guió por ningún biomarcador.

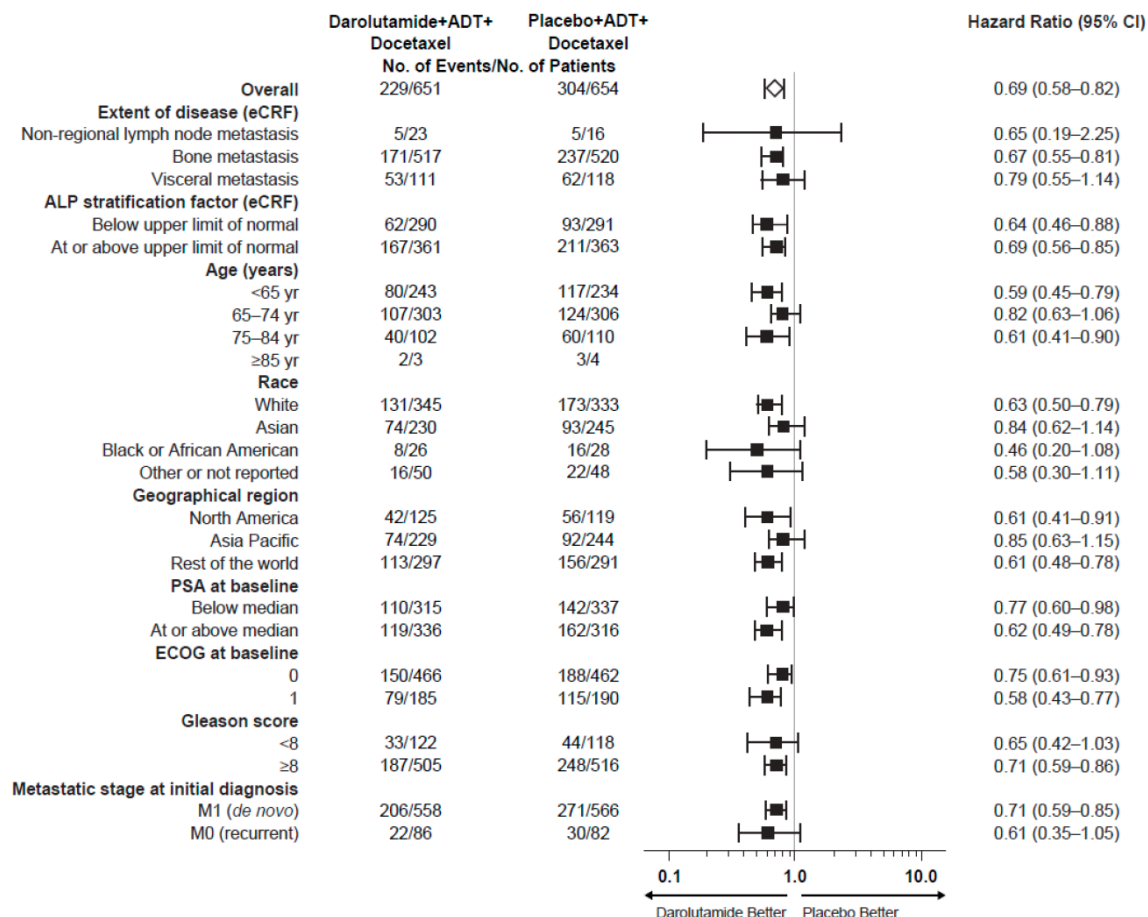
El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global. El diseño estadístico estimó detectar una disminución del riesgo de muerte del 25% en el brazo de darolutamida respecto al brazo control, con un 90% de poder estadístico. Los objetivos secundarios fueron: tiempo hasta la resistencia a la castración, tiempo hasta la progresión del dolor, supervivencia libre de evento esquelético sintomático, tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico sistémico, tiempo hasta el empeoramiento de síntomas físicos relacionados con la neoplasia, tiempo hasta el inicio de opiáceos durante 7 o más días consecutivos y la seguridad.

El objetivo primario del estudio se analizó tras acontecer 533 eventos de muerte (229 en el brazo de darolutamida y 304 en el brazo de placebo). El riesgo de muerte identificado fue 32.5% inferior en el brazo de darolutamida respecto al de placebo, con una HR 0.68 (IC 95% 0.57-0.80, $p < 0.001$). La mediana de SG en el brazo de darolutamida resultó no alcanzada y por tanto no estimable (NE) y fue de 48.9 meses (44.4-NE) en el brazo de placebo. La supervivencia a 4 años fue 62.7% (IC 95% 58.7-66.7) en el brazo de darolutamida y 50.4% (IC 95% 46.3-54.6). Como se menciona en el artículo, el beneficio

de SG se observó a pesar del elevado número de pacientes que recibió una terapia sistémica posterior en el brazo de placebo, 374 de 495 (75.6%) pacientes que entraron en el periodo de seguimiento del estudio. La mediana de seguimiento para SG fue 43.7 meses en el grupo de darolutamida y 42.4 meses en el de placebo.



El beneficio de SG se mantuvo de manera uniforme en prácticamente todos los subgrupos estudiados, con un resultado de especial interés en el grupo de pacientes metastásicos de novo, con HR 0.71 (IC 95% 0.59-0.85).



El beneficio a favor del brazo de darolutamida se observó de forma significativa en todos los objetivos secundarios de eficacia, como se muestra en la siguiente tabla.

Table 2. Secondary Efficacy End Points (Full Analysis Set).*

End Point	Darolutamide–ADT–Docetaxel (N = 651)†		Placebo–ADT–Docetaxel (N = 654)†		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Median	Patients with Event	Median	Patients with Event		
	mo	no. (%)	mo	no. (%)		
Time to castration-resistant prostate cancer	NR	225 (35)	19.1	391 (60)	0.36 (0.30–0.42)	<0.001
Time to pain progression	NR	222 (34)	27.5	248 (38)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
Symptomatic skeletal event–free survival	51.2	257 (40)	39.7	329 (50)	0.61 (0.52–0.72)	<0.001
Time to first symptomatic skeletal event	NR	95 (15)	NR	108 (17)	0.71 (0.54–0.94)	0.02
Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy	NR	219 (34)	25.3	395 (60)	0.39 (0.33–0.46)	<0.001
Time to worsening of disease-related physical symptoms	19.3	351 (54)	19.4	308 (47)	1.04 (0.89–1.22)	0.59
Time to initiation of opioid use for ≥7 consecutive days	NR	92 (14)	NR	117 (18)	0.69 (0.52–0.91)	NA

* NA denotes not applicable, and NR not reached.

† One patient who was randomly assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the placebo group in the full analysis set.

Dado que no se han identificado biomarcadores predictores de eficacia en este escenario, no se ha estudiado ni comunicado posibles beneficios de eficacia en función de dichos biomarcadores.

Además de la publicación inicial, se comunicaron posteriormente resultados relativos a la calidad de vida de los pacientes [26]. Uno de los objetivos secundarios fue el tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas físicos relacionados con la neoplasia medido con el cuestionario NCCN-FACT-FPSI17 DRS-physical. No se apreció un empeoramiento de los síntomas físicos a pesar del tratamiento con darolutamida (HR 1.04, IC 95% 0.89-1.22). Como análisis exploratorio planificado, se determinó el empeoramiento de la interferencia del dolor sobre la calidad de vida, medida por la escala BPI-SF. De forma similar, no se apreciaron diferencias entre los brazos de darolutamida y placebo (HR 0.86, IC 95% 0.64-1.15). Como análisis exploratorios post-hoc, se determinaron ambos parámetros en los pacientes con dolor basal moderado-severo, de nuevo sin apreciarse diferencias entre ambos brazos del estudio.

Se ha publicado el análisis por subgrupos de riesgo y de volumen descritos previamente del estudio ARASENS [27]. Entre 1305 pacientes, 1005 (77%) presentaban alto volumen de neoplasia y 912 (70%) se clasificaron como enfermedad de alto riesgo. Darolutamida con docetaxel y TPA mostró beneficio significativo de SG entre los pacientes con alto volumen (HR 0.69, IC 95% 0.57-0.82), alto riesgo (HR 0.71, IC 95% 0.58-0.86) y bajo riesgo (HR 0.62, IC 95% 0.42-0.90) y presentó tendencia al beneficio en la SG entre los pacientes de bajo volumen (HR 0.68, IC 95% 0.41-1.13). De igual modo, el beneficio en objetivos secundarios del estudio (tiempo hasta la resistencia a la castración, tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico) estuvo presente en todos los subgrupos descritos. Asimismo, la incidencia de EA resultó similar en todos los subgrupos. Considerando que todos los pacientes independientemente del grupo adscrito presentan beneficio significativo, no es posible seleccionar pacientes candidatos al triplete de darolutamida, docetaxel y TPA a partir de estos datos.

Como limitaciones al estudio, hay que apuntar que los resultados de eficacia son aplicables a la población de pacientes con CPHSm candidatos a recibir docetaxel. Es decir, aquellos pacientes con contraindicaciones a quimioterapia o que no sean considerados candidatos no constituirían la población diana para el triplete con darolutamida, docetaxel y TPA.

6. SEGURIDAD

En el análisis de seguridad se incluyeron 652 pacientes en el brazo de darolutamida y 650 pacientes en el brazo de placebo. Tres pacientes aleatorizados en el brazo de placebo no recibieron tratamiento del estudio, por lo que se excluyeron del análisis de seguridad. Un paciente aleatorizado en el brazo de placebo recibió en realidad darolutamida, por lo que se incluyó en este brazo en el análisis de seguridad.

La mediana de duración de tratamiento fue superior en el grupo de darolutamida (41 meses) respecto al grupo de placebo (16.7 meses). En el momento del corte de datos, una proporción más alta de pacientes continuaba recibiendo el tratamiento del estudio en el brazo de darolutamida (45.9%) que en el de placebo (19.1%). Respecto a docetaxel, recibieron los seis ciclos previstos un 87.6% entre los pacientes tratados con darolutamida

y un 85.5% en el grupo de placebo. La mayoría de los pacientes que interrumpió el tratamiento lo hizo a causa de la progresión de la neoplasia, mientras que un mayor número de pacientes lo interrumpió a causa de un evento adverso en el brazo de darolutamida que en el de placebo (72 versus 53).

La incidencia de eventos adversos (EA) de todos los grados, así como de grados 3-5 y de EA graves fue similar en ambos brazos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas. La incidencia de EA fue 99.5% para darolutamida y 98.9% para placebo. La incidencia de EA grados 3-5 fue 70.2% en el brazo de darolutamida y 67.5% en el de placebo, mientras que para los EA graves fue 44.8% y 42.3%, respectivamente. Los EA más frecuentes fueron: alopecia (40.5% en darolutamida y 40.6% en placebo), neutropenia (39.3% y 38.8%), fatiga (33.1% y 32.9%) y anemia (27.8% y 25.1%), muy probablemente relacionados con docetaxel principalmente.

Respecto a una serie EA de especial interés en relación a los agentes que inciden sobre la vía del receptor androgénico, como es el caso de darolutamida, como son fatiga, caídas, fracturas, deterioro mental, rash, hipertensión y eventos cardiovasculares, la incidencia fue similar en ambos brazos de tratamiento, con la excepción del rash (16.6% en darolutamida y 13.5% en placebo) e hipertensión arterial (13.7% y 9,2%).

En la siguiente tabla se muestran estos resultados, así como otros EA seleccionados de especial interés.

Table 3. Adverse Events.*		
Event	Darolutamide–ADT–Docetaxel (N = 652)†	Placebo–ADT–Docetaxel (N = 650)†
	<i>number of patients (percent)</i>	
Any adverse event	649 (99.5)	643 (98.9)
Worst grade		
Grade 1	28 (4.3)	35 (5.4)
Grade 2	162 (24.8)	169 (26.0)
Grade 3	248 (38.0)	232 (35.7)
Grade 4	183 (28.1)	181 (27.8)
Grade 5	27 (4.1)	26 (4.0)
Serious adverse event	292 (44.8)	275 (42.3)
Adverse event leading to permanent discontinuation of trial agent		
Darolutamide or placebo	88 (13.5)	69 (10.6)
Docetaxel	52 (8.0)	67 (10.3)
Selected grade 3 or 4 adverse events‡		
Neutropenia§	220 (33.7)	222 (34.2)
Febrile neutropenia	51 (7.8)	48 (7.4)
Hypertension	42 (6.4)	21 (3.2)
Anemia	31 (4.8)	33 (5.1)
Pneumonia	21 (3.2)	20 (3.1)
Hyperglycemia	18 (2.8)	24 (3.7)
Increased ALT level	18 (2.8)	11 (1.7)
Increased AST level	17 (2.6)	7 (1.1)
Increased weight	14 (2.1)	8 (1.2)
Urinary tract infection	13 (2.0)	12 (1.8)

* ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† Three patients who underwent randomization never received the assigned trial treatment; all three patients were in the placebo group. One patient who was assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the darolutamide group of the safety analysis set.

‡ In the column of data for patients who received darolutamide, ADT, and docetaxel, listed are all grade 3 or 4 events that occurred in at least 2% of the patients.

§ The neutropenia category includes the preferred terms of leukopenia, neutropenia, decreased neutrophil count, and decreased white-cell count.

La incidencia de muertes fue relativamente baja y similar en ambos brazos de tratamiento: 4.1% (27/652 pacientes) en el brazo de darolutamida y 4% (26/650 pacientes) en el brazo de placebo. No se ha comunicado la relación del evento de muerte con el tratamiento del estudio, aunque atendiendo a las causas descritas, no parece probable establecer dicha relación.

Respecto a la interrupción permanente del tratamiento debido a los tratamientos del estudio, la incidencia fue:

- 13.5% (88/652 pacientes) en relación a darolutamida y 10.6% (69/650) en relación a placebo.
- 8% (52/652) en el grupo de darolutamida y 10.3% (67/650) en el grupo de placebo, en relación a docetaxel.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

La adición de darolutamida a docetaxel y TPA en primera línea de CPHSm, es decir en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento sistémico en este escenario, produce un incremento significativo en la supervivencia global respecto a docetaxel y TPA (más placebo), con HR 0.68 (IC 95% 0.57-0.80, $p<0.001$). De igual forma, se describió beneficio en otros parámetros de eficacia: tiempo hasta la resistencia a la castración (HR 0.36, IC 95% 0.30-0.42, $p<0.001$), tiempo hasta la progresión del dolor (HR 0.79, IC 95% 0.66-0.95, $p=0.01$), supervivencia libre de evento esquelético sintomático (HR 0.61, IC 95% 0.52-0.72, $p<0.001$), tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (HR 0.71, IC 95% 0.54-0.94, $p=0.02$) y tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico sistémico (HR 0.39, IC 95% 0.33-0.46, $p<0.001$).

Tras una recomendación positiva del CHMP con fecha 26 de enero de 2023 [1], la indicación de darolutamida en CPHSm en combinación con docetaxel y TPA fue aprobada por la EMA con fecha 1 de marzo de 2023 [2]. El nivel de evidencia es I (evidencia procedente de un ensayo aleatorizado, controlado de buena calidad metodológica). La calificación de la escala de beneficio clínico ESMO-MCBS publicada es 4 [3]. La FDA aprobó la indicación con fecha 5 de agosto de 2022 [4].

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Darolutamida en combinación con docetaxel y TPA mejora la supervivencia global respecto a docetaxel más TPA en primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con CPHSm. Dicho beneficio se observa de manera general en todos los subgrupos analizados. De igual forma, el triplete se asoció a beneficio en los objetivos secundarios determinados. Además de ello, el perfil de seguridad de darolutamida más docetaxel y TPA es aceptable y no existen diferencias apreciables respecto al placebo.

De la misma manera que no es posible identificar factores clínicos predictores del beneficio del tratamiento, no existen biomarcadores que puedan aplicarse en la actualidad para la selección de pacientes.

De forma similar al estudio ARASENS, los resultados del estudio PEACE-1, con beneficio demostrado en SG, apoyan la utilización de abiraterona (más prednisona) en combinación con docetaxel y TPA en primera línea en CPHSm [21]. Sin embargo, probablemente debido al carácter genérico de abiraterona, esta indicación no ha sido debatida ni aprobada por la EMA ni la FDA.

Por último, los pacientes con indicación a recibir el triplete con darolutamida, docetaxel y TPA son aquellos con CPHSm que no han recibido tratamiento sistémico previo y sin contraindicación para recibir docetaxel.

La indicación propuesta para darolutamida en este escenario es en pacientes con CPHSm candidatos a recibir docetaxel en primera línea de tratamiento, en combinación a docetaxel y TPA.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] European Medicines Agency. 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-nubega-ii-09_en.pdf.
- [2] European Medicines Agency. 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1432.htm>.
- [3] European Society of Medical Oncology. 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-352-1>).
- [4] Food and Drug Administration. 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-darolutamide-tablets-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer>.
- [5] Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
- [6] REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: <http://redecan.org>.
- [7] Sociedad Española de Oncología Médica. 2023 (consultado 12 de marzo de 2023). Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf.
- [8] de Velasco Oria de Rueda G, et al. Incidence, prevalence, and treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Spain: ECHOS study. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2022 Nov;46(9):557-564.
- [9] Sweeney CJ, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015 Aug 20;373(8):737-746.
- [10] Fizazi K, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017 Jul 27;377(4):352-360.
- [11] Chang AJ, et al. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:308-323.
- [12] Francini E, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* 2018 Sep;78(12):889-895.
- [13] Patrikidou A, et al. Who dies from prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014 Dec;17(4):348-352.
- [14] Kyriakopoulos CE, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018 Apr 10;36(11):1080-1087.
- [15] James ND, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Mar 19;387(10024):1163-1177.
- [16] Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 May;20(5):686-700.
- [17] James ND, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Ann Oncol* 2020;31 (suppl_4):S507-S549.

- [18] Davis ID, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). J Clin Oncol 2022;40, no. 17_suppl (June 10, 2022):LBA5004-LBA5004.
- [19] Armstrong AJ, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2022 May 20;40(15):1616-1622.
- [20] Chi KN, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. J Clin Oncol 2021 Jul 10;39(20):2294-2303.
- [21] Fizazi K, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet 2022;399:1695-1707.
- [22] Smith MR, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022;386:1132-1142.
- [23] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2023 (consultado 17 de marzo de 2023). Nubeqa. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1201432001/1201432001_p.pdf.
- [24] Fizazi K, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380:1235-1246.
- [25] Fizazi K, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383:1040-1049.
- [26] Fizazi K, et al. 1360MO - Quality of life and patient-relevant endpoints with darolutamide in the phase III ARASENS study. Ann Oncol 2022;33(suppl_7): S616-S652.
- [27] Hussain M, et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy and docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by disease volume and risk subgroups in the phase III ARASENS trial. J Clin Oncol 2023 Feb 16;JCO2300041. doi: 10.1200/JCO.23.00041. Online ahead of print.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultoría: Sanofi, Janssen, Astellas, Bayer, Ipsen, Pfizer, Roche, Novartis, Eisai, EUSA Pharma, BMS, MSD, AstraZeneca, Merck, Rovi, Daiichi Sankyo, Techdow, Lilly, Advanced Accelerator Applications.

Presentaciones y conferencias: Astellas, Janssen, Sanofi, Bayer, Ipsen, Pfizer, Roche, BMS, Rovi, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, Eisai, Boehringer Ingelheim, Merck, EUSA Pharma, Lilly, Advanced Accelerator Applications.

Patrocinios: Astellas, Janssen, Sanofi, Bayer, Ipsen, Ferrer, Pfizer, Roche, GSK, BMS.

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