

Apalutamida y Darolutamida en cáncer de próstata

▼Erleada® (Janssen-Cilag)
▼Nubeqa® (Bayer)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Apalutamida y darolutamida son dos nuevos inhibidores selectivos y potentes que bloquean varios pasos de la vía de señalización del receptor androgénico (RA): sin ejercer actividad agonista sobre el mismo y mediante su unión al dominio de unión de ligando, inhiben competitivamente la unión y activación por el andrógeno y, en última instancia, evitan la translocación al núcleo, la unión al ADN y la promoción de la transcripción génica por el RA. Así, reducen la proliferación y aumentan la apoptosis de las células tumorales de la próstata para conseguir un efecto antitumoral potente. En base a ello y a los datos mostrados en ensayos pivotales de fase 3 (aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo), ambos fármacos han sido autorizados con indicación en hombres adultos para el tratamiento –por vía oral– del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar metástasis; apalutamida se ha aprobado, además, frente al cáncer de próstata hormono-sensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA).

En un estudio con pacientes con CPRCnm y alto riesgo de metástasis y muerte por cáncer (N=1.207), el tratamiento con apalutamida prolongó en más de 2 años –25 meses– la supervivencia libre de metástasis (SLM), reduciendo en un 70% el riesgo de metástasis a distancia ($p<0,0001$). Aunque los resultados de supervivencia global (SG) no eran maduros ni significativos, se observó una tendencia favorable a apalutamida (mediana no alcanzada vs. 39,0 meses con placebo). Un segundo estudio con pacientes con CPHSm (N=1.052) demostró una tendencia favorable en términos de SG (tasa de mortalidad de 16% vs. 22% con placebo; HR=0,67; $p=0,0053$) y de supervivencia sin progresión radiológica (HR=0,48; $p<0,001$); además, retrasó significativamente el inicio de la quimioterapia citotóxica (disminución de un 61% del riesgo de necesitarla en comparación con placebo). Por su parte, darolutamida fue superior a placebo en un estudio con pacientes adultos con CPRCnm y alto riesgo (N=1.509), en que fue capaz de prolongar casi 2 años –22 meses– la SLM, reduciendo en un

Fernández Moriano C. Apalutamida (Erleada®) y darolutamida (Nubeqa®) en cáncer de próstata. Panorama Actual Med. 2021; 45(441): 197-209

59% el riesgo de metástasis o muerte ($p<0,0001$). Si bien un análisis final tampoco pudo confirmar el efecto sobre la SG, la tendencia favorece a darolutamida, en cuyo brazo se registró una mortalidad menor (15,5% vs. 19,2% en el grupo placebo; HR=0,69; $p=0,0030$). Los resultados de otras variables secundarias respaldan la mejoría clínica con los dos nuevos fármacos.

En relación a la seguridad, se trata de dos fármacos relativamente bien tolerados, definiéndose su perfil toxicológico por una incidencia global de eventos adversos similar a placebo. Como otros anti-andrógenos de su grupo, se caracterizan por reacciones adversas como fatiga, erupción cutánea o *rash* y dolores musculoesqueléticos. La gran mayoría de las relacionadas con el tratamiento son de una gravedad leve-moderada y manejables clínicamente, de modo que la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por motivos de seguridad fue similar a placebo, acaso solo levemente superior con apalutamida.

En definitiva, es evidente que la adición de apalutamida o darolutamida a la terapia de deprivación androgénica (TDA, mantenida en todos los pacientes en ensayos clínicos) –castración quirúrgica previa o castración química con un análogo de GnRH– aporta un beneficio notable frente a la monitorización clínica con uso exclusivo de TDA en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, al retrasar en aproximadamente 2 años la aparición de metástasis. A falta de resultados finales de los estudios en marcha, la relevancia de estos datos y su consistencia en todos los subgrupos de pacientes, superan las actuales incertidumbres relativas a la SG, la cual, igual que la calidad de vida reportada por los pacientes, no se ve perjudicada. Hasta que se disponga de comparaciones directas frente a enzalutamida, parece que estos nuevos fármacos se incorporan como alternativas de tratamiento en el mismo grupo terapéutico, sin representar una innovación farmacológica o clínica disruptiva, descociéndose su perfil beneficio-riesgo en pacientes con un estado funcional inicial más degradado (ECOG > 1).

Aspectos fisiopatológicos

El cáncer o carcinoma de próstata es la proliferación e invasión descontrolada de células tumorales que se originan a nivel de la glándula prostática. Según las estadísticas más recientes de la Sociedad Española de Oncología Médica, el cáncer de próstata ha sido el cuarto tumor más diagnosticado en todo el mundo durante el año 2020, con más de 1,4 millones de nuevos casos (el 7,3% del total de casos de cáncer).

Las estimaciones apuntan a que en 2021 este tipo tumoral representará el 22,5% (35.764 casos) de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados en varones en España (un total esperado de 158.867 casos), siendo **el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en los varones**, por delante del cáncer de colon y recto (25.678) y el de pulmón (21.578); así, su incidencia se sitúa en torno a los 97 casos/100.000 habitantes/año (similar a la tasa de 92 casos/100.000 habitantes/año descrita para el conjunto de Europa). Estadísticamente, 1 de cada 6 varones desarrollará un cáncer de próstata a lo largo de su vida, una probabilidad que aumenta con la edad, ya que 9 de cada 10 casos se diagnostican en mayores de 65 años: la edad media de diagnóstico en España está próxima a los 69 años. La prevalencia estimada de varones con la enfermedad en nuestro país durante 2020 ha sido de casi 260.000 pacientes (prevalencia a 5 años de 122.000 pacientes).

En cuanto a la mortalidad, el número de varones españoles que se estima que han fallecido en 2020 debido a un cáncer de próstata a nivel mundial es de 375.304, lo que supone el 3,8% de todas las defunciones previstas por cáncer, siendo la octava causa más frecuente de muerte por causa tumoral

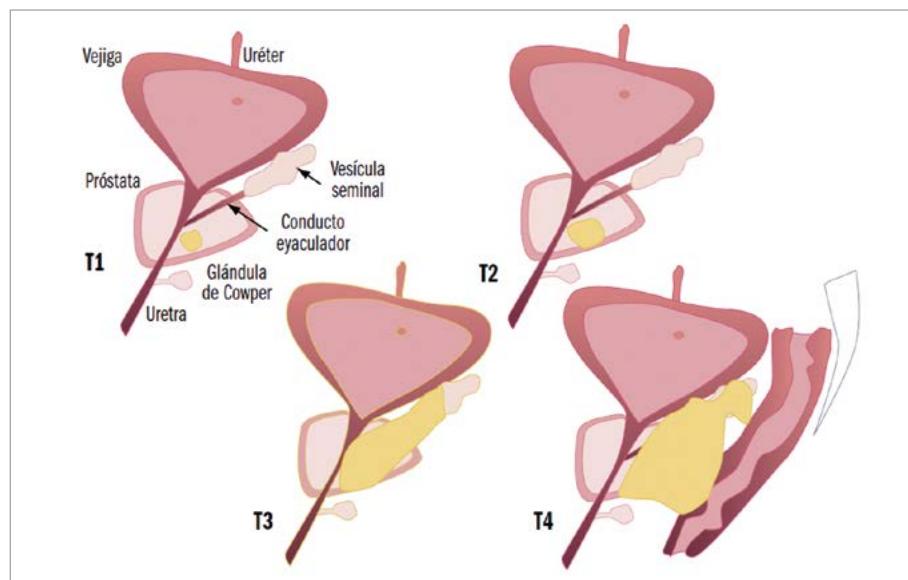
en ambos sexos. En España, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 15 casos/100.000 habitantes/año, el cáncer de próstata se sitúa como la tercera causa de mortalidad por cáncer en varones, con una estimación de 5.798 muertes en 2020, solo por debajo del cáncer de pulmón (17.346; 25,6%) y del cáncer de colon (9.640; 14,2%). Sin embargo, por fortuna no es de los cánceres más letales y presenta unas tasas de mortalidad relativamente bajas en comparación con otros tumores: ya que una gran parte se detectan en fases tempranas, la supervivencia neta a los 5 años desde el diagnóstico se sitúa en el 89,8% de los pacientes para la cohorte de pacientes diagnosticados entre 2008 y 2013 (SEOM, 2021).

La **etiología** del cáncer de próstata no es bien conocida, aunque parece

ser multifactorial, estando implicados factores de riesgo como la edad, la exposición a contaminantes ambientales (químicos, radiológicos, etc.), la raza, el estilo de vida, los antecedentes familiares de cáncer de próstata y factores genéticos¹, y los procesos inflamatorios crónicos en la próstata (adenoma prostático benigno). Recientemente, se ha relacionado la aparición de cáncer de próstata con el consumo de una dieta rica en grasas animales o carnes rojas, escasa actividad física y sexual, tabaquismo o consumo excesivo de alcohol.

Desde el punto de vista clínico, el cáncer de próstata generalmente es **asintomático en los estadios iniciales** (**Figura 1**), cuando el tumor se encuentra localizado en el interior de la próstata (T1 y T2), e incluso si ha invadido la cápsula o las vesículas seminales (T3). La aparición de síntomas se relaciona

Figura 1. Estadios clínicos del cáncer de próstata. T1: tumor no evidente clínicamente; T2: tumor confinado en la próstata; T3: tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática; T4: tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales. La cápsula prostática es una frontera natural que se opone a la invasión de las estructuras vecinas por el tumor, pero éste se extiende directamente hacia arriba y penetra en las vesículas seminales y en suelo de la vejiga; la propagación linfática aparece mayoritariamente en los ganglios obturadores y los ilíacos internos y comunes. Es muy infrecuente que haya metástasis a distancia sin que estén afectados los ganglios linfáticos.



1 En general, cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, como mínimo se duplica el riesgo; cuando ≥ 2 familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Una pequeña subpoblación de pacientes (~9 %) presenta un auténtico cáncer de próstata hereditario, definido como la existencia de ≥ 3 familiares afectados o al menos 2 familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años, en cuyo caso el tumor suele tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difiere en otros sentidos.

fundamentalmente con la presencia de **metástasis en los huesos** (dolor, fracturas, compresión medular) e invasión masiva de ganglios linfáticos (edemas de extremidades inferiores). En los tumores de gran tamaño, se pueden producir **síntomas miccionales** obstructivos o retención aguda de orina por la compresión uretral; si el tumor invade la vejiga, se puede producir hematuria (sangre en la orina). También en los tumores avanzados o metastásicos se pueden observar síntomas generales como anorexia, pérdida de peso o caquexia.

Al contrario que la hipertrofia benigna de próstata, el cáncer de próstata predomina en la periferia de la glándula: hasta un 70% de los tumores crecen en la cápsula, otro 15-20% en la zona central y el restante 10-15% en la zona transicional; además, la mayoría son multicéntricos o multifocales. La práctica totalidad (> 95%) de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas (tumores glandulares). La gran heterogeneidad clínica que existe entre los diferentes pacientes con carcinoma de próstata obliga a emplear características clínico-patológicas para poder estratificarlos en grupos pronósticos. En general, el grado de diferenciación celular tumoral y la anormalidad del comportamiento histológico de crecimiento están directamente relacionados con la probabilidad de metástasis y de muerte: los tumores de bajo grado pueden permanecer localizados durante largos períodos de tiempo, y al contrario con los tumores de alto grado. Otros factores pronósticos incluyen la edad del paciente, la coexistencia de otras patologías y la concentración sérica de antígeno prostático específico (PSA)².

El sistema de **estadificación tumoral** más utilizado en cáncer de próstata es

el **índice de Gleason**, el cual diferencia distintos patrones celulares (grupos mayoritarios) procedentes de varias muestras obtenidas en una biopsia de la próstata, cuantificándolos entre 1 (células normales) y 5 (células muy indiferenciadas); en el informe se suelen utilizar dos números: el primero de ellos representa el patrón predominante y, el segundo, el patrón que le sigue en frecuencia (puede tener el mismo índice que el primero cuando las muestras son muy homogéneas). La puntuación Gleason mínima es de 2 (1+1) y la máxima de 10 (5+5), siendo inusual que el Gleason primario y secundario difieran en más de una unidad. En general, la supervivencia de los pacientes con puntuación Gleason de 7 es de alrededor de 10 años, aquellos con puntuación de 6 sobreviven unos 16 años, y por debajo (4-5 puntos) pueden alcanzar los 20 años.

Cabe destacar que más del 70% de todos los cánceres de próstata se diagnostican cuando aún están localizados o confinados dentro del órgano (~57% presentan un índice Gleason ≤ 6), y al menos el 85% no se ha extendido a los tejidos de alrededor de la próstata ni a los ganglios linfáticos. Por ello, muchos de los pacientes recién diagnosticados probablemente acabarán muriendo por cualquier otra causa sin haber padecido jamás ninguna alteración significativa proveniente de su cáncer de próstata.

Se calcula que solo un 6% de los hombres con cáncer de próstata presentan extensión a otras partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico. El tejido óseo es el que con más frecuencia se ve afectado por las metástasis del cáncer de próstata, generalmente de carácter osteoblástico (producción de tejido óseo), aunque ocasionalmente pueden aparecer

lesiones osteolíticas (que provocan microfracturas óseas y, en general, fragilidad ósea). Las metástasis en el hueso son, por orden de frecuencia, en pelvis > vértebras lumbares > vértebras dorsales > costillas. Las metástasis en otras vísceras, en todo caso menos frecuentes, se producen en el siguiente orden: pulmón > hígado > glándulas suprarrenales > cerebro. Entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico la supervivencia a 5 años se reduce hasta el 34%, aunque la tasa de crecimiento tumoral es muy variable y algunos pacientes con metástasis tienen una supervivencia mucho más prolongada (Alonso et al., 2017).

TRATAMIENTO

El tipo de **tratamiento** depende de varios factores, pero fundamentalmente del estadio clínico, los factores pronósticos y la expectativa de vida del paciente.

En los **estadios iniciales de la enfermedad** (T1 y T2), en los que el tumor se considera localizado o de bajo riesgo, con una expectativa de supervivencia de > 10 años, existe consenso en la realización de **tratamiento con intención curativa**, ya sea con **cirugía** (la prostatectomía radical, que incluye la extirpación de la glándula prostática junto con las vesículas seminales³, es la técnica más frecuente) y/o con **radioterapia** externa o interna (esta última, menos usada, denominada *braquiterapia*). Además, en pacientes con un tumor de alto riesgo, se recomienda la asociación de un tratamiento de deprivación androgénica como adyuvancia durante 2-3 años, ya que aumenta los resultados de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

2 La PSA es una proteína sobreexpresada en casi todos los tumores de próstata, cuyo valor absoluto se utiliza como método de screening, como factor pronóstico para determinar el riesgo de extensión y para evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos instaurados. Así, el ritmo de incremento de PSA es un factor pronóstico tras detectarse una recidiva o progresión a un fármaco, empleándose el "tiempo que tarda en duplicarse la PSA" como indicador estándar. La introducción de este biomarcador en la práctica clínica en los años 90 del siglo pasado produjo un aumento en la incidencia del cáncer de próstata, si bien las últimas recomendaciones de la US Preventive Services Task Force en contra de la realización de PSA han hecho descender su incidencia en los últimos años, especialmente en pacientes mayores.

3 La decisión de realizar una linfadenectomía pélvica asociada se guía por la probabilidad de presentar extensión ganglionar. En los pacientes que tengan una probabilidad superior al 2% de tener metástasis ganglionares debería completarse la cirugía de esta manera.

Ningún factor de riesgo es criterio suficiente para contraindicar la cirugía, aunque en función del grupo pronóstico del paciente, éste presentará mayor o menor riesgo de presentar una recaída posquirúrgica. Así, en varones muy ancianos o con expectativa de vida < 10 años suele preferirse la monitorización activa (actitud de esperar y ver), especialmente cuando los tumores están bien diferenciados. En general, la cirugía ha demostrado un aumento notable en la SG y una disminución del riesgo de desarrollar metástasis en los pacientes con diagnóstico de carcinoma de próstata localizado, pero se asocia, aparte de las posibles complicaciones quirúrgicas, con 2 efectos secundarios frecuentes, como son la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil. Además, es preciso subrayar que las características mayoritarias –periférico y multifocal– de los tumores de próstata suelen hacer muy complicada y frecuentemente impracticable su resección transuretral, especialmente cuando se encuentran en una fase más avanzada.

La otra opción de tratamiento local más común es la radioterapia externa, que tiene unos resultados similares a la cirugía en cuanto a eficacia, con una SLE por encima del 70% en los estudios con un seguimiento superior a los 15 años. Respecto a los efectos secundarios, los pacientes sometidos a radioterapia externa presentan más alteraciones a nivel intestinal y cistitis rácica.

Por otro lado, en aquellos pacientes con un **tumor localmente avanzado** (estadio T3) –**hormonosensible** en una primera fase – y expectativa de supervivencia > 10 años, el tratamiento más aceptado es la **radioterapia** con **tratamiento hormonal** neoadyuvante (iniciado 6 meses antes) y adyuvante (hasta 3 años después de finalizar la radioterapia); también se puede plantear como alternativa en los pacientes con expectativa de vida inferior a 10 años.

Como tratamiento hormonal fundamental se opta por la **terapia de depri-vación androgénica (TDA)**, que tiene como objetivo bloquear el estímulo que producen los andrógenos sobre las células de cáncer de próstata, descendiendo el nivel de testosterona hasta niveles cercanos a los de la castración (< 20-50 ng/dl). El tratamiento hormonal del cáncer de próstata se inauguró hace 70 años, con los pioneros trabajos de Huggins (Premio Nobel de Medicina en 1966) y Hodges, quienes demostraron que los pacientes con cáncer de próstata metastásico se beneficiaban de la supresión de la testosterona, hormona masculina de la que dependen las células prostáticas. Inicialmente, se usaba la castración quirúrgica (orquiektomía) o médica (estrógenos sintéticos), pero desde la incorporación de los **análogos sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropinas** (GnRH o LHRH) en la década de 1980 se han abandonado por los graves efectos adversos psicológicos y de otros tipos (pérdida de libido, impotencia, osteoporosis, rubor, sofocos), y por el mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, respectivamente. Se considera que al menos una tercera parte de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata recibirán un tratamiento hormonal en algún momento de su vida.

Hoy en día, se prefiere la castración química –reversible– con agonistas⁴ (degarelix) o antagonistas (goserelina, triptorelina, leuprorelina) de la GnRH, que se administran habitualmente como implantes por vía subcutánea o como microesferas por vía intramuscular, de forma mensual, trimestral, semestral o incluso anual. Aunque es un tratamiento paliativo, en cáncer avanzado y metastásico la TDA consigue tasas de respuesta de PSA y de mejoría sintomática –menos eventos urológicos, óseos y metástasis extraesqueléticas– superiores al 80% (y de hasta el 90%), dependiente de los meses de tratamiento; la eficacia

es superponible entre los distintos fármacos, que aumentan la calidad de vida de los pacientes, frenando la progresión tumoral. No obstante, la duración de la respuesta es variable entre pacientes y la gran mayoría de ellos presentará progresión al tratamiento en un periodo variable de entre 12 y 48 meses (algunos autores citan una media de 2 años), probablemente debido a una producción persistente de andrógenos por la glándula adrenal o por las propias células del tumor.

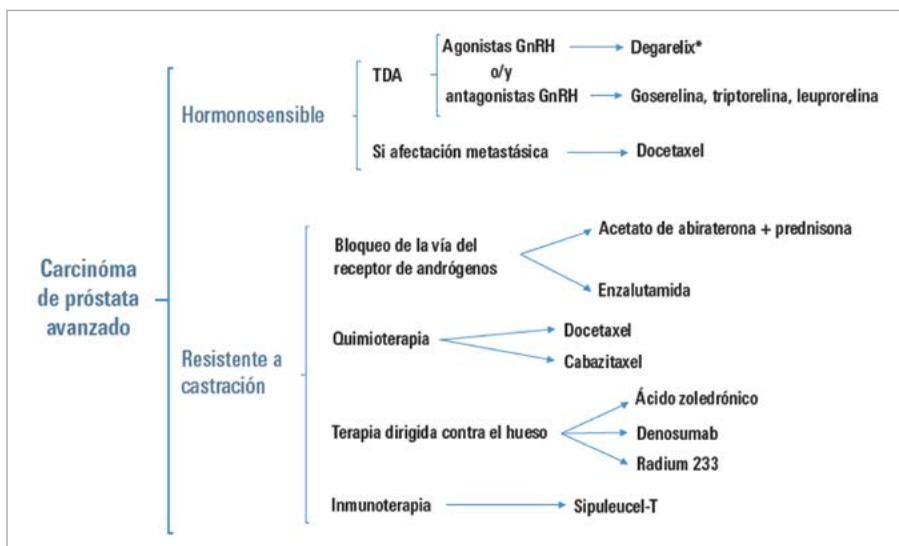
Una vez que los pacientes progresan tras una primera etapa hormonosensible del tumor avanzado, se considera que presentan un **cáncer de próstata resistente a la castración** (CPRC), siendo aquí donde se han producido los mayores progresos terapéuticos recientemente. Se dispone de 3 alternativas principales (**Figura 2**): bloquear la vía del receptor androgénico, tratamiento de quimioterapia e inmunoterapia.

El fracaso de la TDA no es sinónimo de que la vía del receptor androgénico ya no sea una diana en la que fijar el tratamiento, pues esta vía todavía mantiene funciones para promocionar la supervivencia y progresión de las células tumorales, siendo probable que el cáncer de próstata contenga subpoblaciones de células dependientes de andrógenos incluso en las fases en las que el tumor es globalmente independiente de estas hormonas. En tal caso, se dispone de **terapias contra la vía del receptor de andrógenos** (antiandrógenos) que han demostrado el beneficio de continuar bloqueando competitivamente esta vía.

Entre ellas, se encuentra la **abiraterona**, que es un inhibidor irreversible y selectivo del enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-lisasa/17,20-desmolasa (conocido como citocromo P17 o CYP17), que bloquea la biosíntesis de los precursores de la testosterona –como deshidroepiandrosterona y androsteno-

⁴ El tratamiento con agonistas de GnRH puede producir una elevación inicial del nivel de testosterona, por lo que se debe administrar un antiandrógeno durante al menos 7 días antes, a fin de que impida la acción de la testosterona en estos pacientes.

Figura 2. Terapéutica farmacológica en el carcinoma de próstata avanzado. *Administrar antiandrógeno 7 días antes. GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas; TDA: terapia de privación androgénica.



diona- a todos los niveles orgánicos, conduciendo a la práctica desaparición en suero de la testosterona a nivel testicular⁵, suprarrenal y prostático (incluyendo a las células tumorales).

Otra opción la constituyen los **antiandrógenos de acción directa** que bloquean com-petitivamente el receptor de andrógenos (RA) y bloquean su acción en el núcleo de las células prostáticas (tanto en las normales como en las tumorales). De ellos, los más utilizados actualmente son los denominados antiandrógenos puros o no esteroídicos:

- La **flutamida** actúa bloqueando la unión de la dihidrotestosterona (DHT) con su receptor en la célula prostática; no se puede utilizar como monoterapia, sino que se debe asociarse a análogos de GnRH para contrarrestar el aumento en la liberación de LH, con el consiguiente aumento de la secreción de testosterona que finalmente competiría con la propia flutamida por el receptor y la desplazaría.
- La **bicalutamida** presenta un perfil farmacológico similar, aunque su afinidad hacia el RA es el doble que la de la flutamida (pero 30 veces inferior que la de la DHT); datos clínicos

contrastados demuestran una mayor eficacia en términos de supervivencia, con menor toxicidad y menor tasa de suspensión del tratamiento.

• La **enzalutamida** inauguró la 2^a generación de este tipo de fármacos. Está estrechamente relacionada con los anteriores antagonistas del RA, pero tiene mayor afinidad hacia éste y, lo que es más importante, reduce la translocación nuclear del receptor activado, resultando en una disminución significativa de la cantidad de receptores androgénicos presentes en el citoplasma; además, dificulta la unión del RA activado con el ADN celular e interfiere con el reclutamiento del co-activador, todo lo cual resulta en una disminución del crecimiento celular y la inducción de apoptosis celular y, en definitiva, conduce a una reducción del volumen tumoral prostático.

En ocasiones, se emplea el tratamiento combinado de un antiandrógeno con un agonista de GnRH para bloquear el efecto de la testosterona adrenal (bloqueo androgénico completo), pero esta estrategia ha mostrado resultados aún contradictorios que sugieren un ligero beneficio en términos de SG tras un seguimiento de 5 años, en comparación con la castración quirúrgica o química

aislada, a costa de un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Otra cuestión a debate en los últimos años es si el tratamiento hormonal se puede aplicar inmediatamente tras el diagnóstico de la enfermedad metastásica o diferirlo hasta que aparezcan manifestaciones de progresión tumoral. Los datos clínicos parecen apoyar la opción del tratamiento precoz, con mayores tasas de supervivencia y menores de probabilidades de progresión y mortalidad. También se ha planteado la opción de instaurar la hormonoterapia en ciclos intermitentes de inducción de 3 a 6 meses (con análogos de GnRH y antiandrógenos) frente al tratamiento continuo, de modo que si la PSA desciende se podría suspender el tratamiento y monitorizar a los pacientes, reiniciando el tratamiento hormonal mediante bloqueo androgénico completo durante otros 3-6 meses, y así sucesivamente hasta que no haya una respuesta satisfactoria. Algunos estudios clínicos han observado una menor incidencia de efectos secundarios en los tratados de forma intermitente, sin diferencias en cuanto a SG.

Previamente al desarrollo de las citadas terapias, el tratamiento de **quimioterapia** fue el primero en demostrar beneficio clínico en el paciente con CPSC y actualmente se emplea también en pacientes con cánceres hormonosensibles. Se usan fundamentalmente análogos sintéticos de paclitaxel, cuyo efecto antitumoral se basa en la interrupción de la función de los microtúbulos en el mantenimiento de la morfología y la división celular: el mecanismo de acción de estos fármacos es dual, ya que por un lado ejercen el efecto citotóxico clásico y, al ser agentes anti-microtúbulos, actúan sobre el RA impidiendo su tráfico por el citoplasma; además, los taxanos reducen la expresión de bcl-2, uno de los oncogenes que actúan bloqueando la apoptosis, y estimulan la síntesis de enzimas y factores de transcripción

5 La castración quirúrgica o el tratamiento con agonistas/antagonistas de la GnRH solo son eficaces en la reducción de la síntesis de andrógenos a nivel testicular, pero no afectan a otras rutas bioquímicas minoritarias de producción de andrógenos, como las glándulas suprarrenales o las propias células tumorales prostáticas.

relacionados con la proliferación celular, la apoptosis y la inflamación. En combinación con corticoides, **docetaxel** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, y actualmente es considerado como el antineoplásico de referencia y de primera elección en esta indicación, obteniéndose respuestas parciales objetivas que alcanzan entre el 10 y el 40% de los casos. El **cabazitaxel** también forma parte del grupo de los taxanos y ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con prednisona o prednisolona, de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

La **inmunoterapia** es otra alternativa reciente en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata. En este grupo hay que mencionar a **bevacizumab**, que es un anticuerpo

monoclonal específicamente dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la angiogénesis tumoral; al inhibir la unión del VEGF a sus receptores VEGFR-1 y -2 en la superficie de las células endoteliales, la neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vascularización residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Ha mostrado ciertos efectos frente a las células de cáncer de próstata, pero aún no ha recibido autorización de la indicación en esta patología. También es preciso destacar el desarrollo de ciertos tipos de **vacunas** como Prostvac®, no disponible en España, que contiene transgenes del antígeno prostático específico (PSA) y de moléculas coestimuladoras de linfocitos T múltiples (TRICOM), que actúan sobre las células presentadoras de antígenos, generando proteínas que

son expresadas sobre su superficie en un contexto de respuesta inmunitaria; la interacción entre estas CPA con los linfocitos T da lugar a una respuesta inmune antitumoral. O el fármaco individualizado **sipuleucel-T** (Provenge®, ahora retirado del mercado en la UE), que consistía en una inmunoterapia a base de linfocitos autólogos activados con una proteína de fusión fosfatasa ácida prostática-factor estimulador de colonias de granulocitos que estimula la respuesta inmunitaria contra la fosfatasa ácida prostática, conducente a la citotoxicidad frente a células de cáncer de próstata.

Finalmente, en el cáncer avanzado metastásico se plantea la prevención de complicaciones relativas a la progresión de metástasis óseas o la aparición de fracturas patológicas, para lo que se emplearán **fármacos que actúan sobre el hueso**, como bisfosfonatos, el anticuerpo anti-RANK denosumab o el radiofármaco radium-223.

Acción y mecanismo

Apalutamida y **darolutamida** son dos nuevos inhibidores selectivos y competitivos del receptor androgénico (RA) que se unen directamente al dominio de unión de ligando de dicho receptor, sin actividad agonista sobre el mismo. Además de impedir la unión del andrógeno sobre el RA, ejercen varios efectos: evitan la translocación del RA al núcleo, inhiben su unión al ADN e impiden la subsiguiente transcripción génica mediada por RA. En última instancia, reducen la proliferación y aumentan la apoptosis de las células tumorales de la próstata para conseguir un efecto antitumoral potente. En base a ello, ambos fármacos han sido autorizados con indicación en hombres adultos para el tratamiento –por vía oral– del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico con alto riesgo de desarrollar metástasis; apalutamida también se ha aprobado frente al cáncer de próstata hormonosensible metastásico en com-

binación con terapia de deprivación androgénica (TDA).

Para comprender su efecto en este tipo de tumores, es preciso recordar que, al principio de su ciclo natural, el cáncer de próstata es dependiente de las hormonas androgénicas (por lo que responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos), pero al final de su evolución clínica deja de serlo y, por ello, se hace progresivamente más resistente a la TDA. Sin embargo, los tumores cancerosos prostáticos suelen contener subpoblaciones de células dependientes de andrógenos –que siguen favoreciendo la progresión cancerosa aun cuando sus concentraciones plasmáticas sean bajas o indetectables– incluso en las fases en las que el tumor es globalmente independiente de estas hormonas; por ello, la supresión androgénica continuada mantiene un valor clínico relevante

en los varones con cánceres andrógeno-independientes.

Los ensayos *in vitro* en líneas celulares han demostrado que **apalutamida** se une al receptor androgénico humano con una afinidad de 16 nM y que, sin actividad agonista en ausencia de andrógenos, es altamente selectivo sobre dicho receptor en comparación con otros receptores hormonales nucleares, inhibiendo la unión del receptor a las regiones promotoras de la expresión de al menos 13 genes dependientes del RA, entre los que están los codificantes para las proteínas PSA y TMPRSS2 (cuyos niveles proteicos se ven reducidos de forma inversamente proporcional a las concentraciones del fármaco). Se observó que apalutamida tiene un efecto inhibitorio más potente que el inhibidor de RA de 1^a generación bicalutamida (el cual conserva cierta actividad agonista). Otros estudios pre-clínicos *in vivo* demostraron la

capacidad del fármaco para reducir el volumen del tumor prostático en modelos murinos en más del 50%, con una eficacia superior que enzalutamida a pesar de una menor exposición al fármaco a los mismos niveles de dosis. Uno de sus principales metabolitos, N-desmetil-apalutamida, demostró *in vitro* un tercio de la actividad inhibitoria de apalutamida (EMA, 2018).

De forma similar, los ensayos pre-clínicos pusieron de manifiesto que **darolutamida** inhibe selectiva y potentemente el RA humano uniéndose al dominio de unión de ligando con una afinidad de 65 nM (IC_{50}); keto-darolutamida, su metabolito principal, exhibió una actividad *in vitro* similar ($IC_{50} = 51$ nM), en ambos casos mayor que el efecto inhibitorio de bicalutamida ($IC_{50} = 150$ nM). Además

de exhibir una reducción potente de la activación de la transcripción génica mediada por testosterona, el fármaco redujo notablemente la velocidad de crecimiento e indujo la regresión de los tumores xenoinjertados en ratones tratados durante 37 días por vía oral en comparación con los animales control (EMA, 2020).

Aspectos moleculares

Apalutamida, de nombre químico 4-[7-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-8-oxo-6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]octan-5-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida, tiene una fórmula molecular $C_{21}H_{15}F_4N_5O_2S$ que se corresponde con un peso molecular de 477,4 g/mol. Se presenta como un polvo blanco-amarillo claro no higroscópico, prácticamente insoluble en medios acuosos en un amplio rango de pH, y por su estructura es una molécula quirial, pero que sí exhibe polimorfismos.

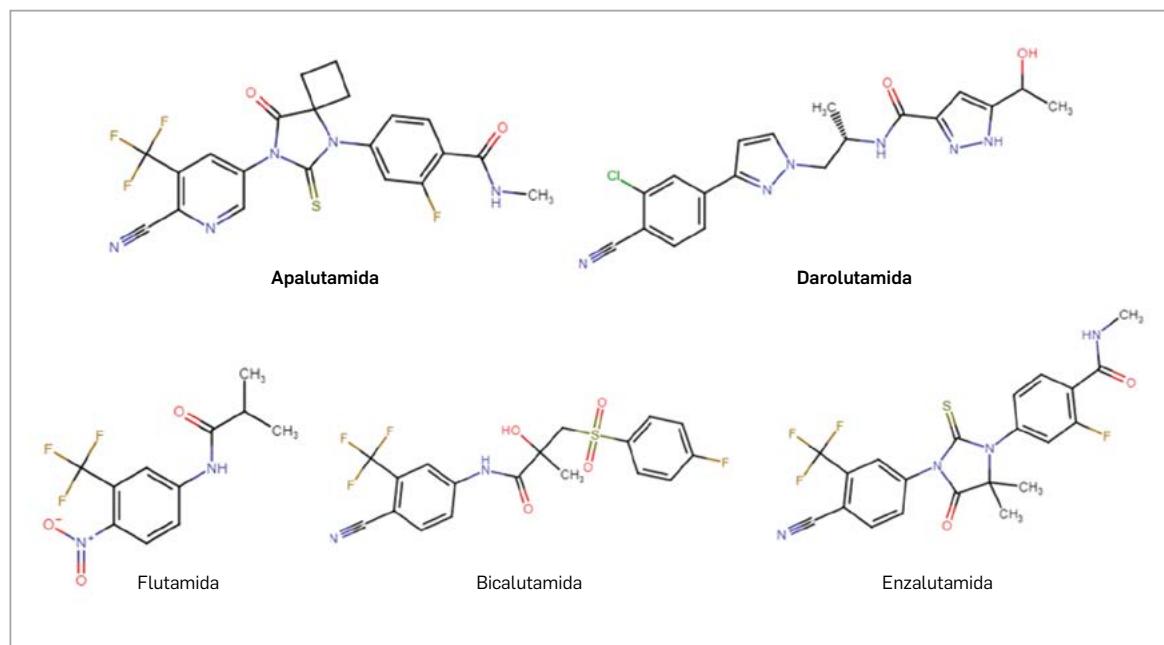
Por su parte, **darolutamida** presenta una estructura flexible de pirazol sustituido polar que se corresponde con el nombre químico N-[(2S)-1-[3-

(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]propan-2-il]-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida, con la fórmula $C_{19}H_{19}ClN_5O_2$ y una masa molecular de 398,9 g/mol. Se presenta como un polvo blanco-grisáceo o ligeramente amarillento no higroscópico, y con una solubilidad prácticamente nula en agua a pH ácido. La molécula, también polimórfica, exhibe estereoisomería debido a la presencia de dos centros quirales, siendo la sustancia activa una mezcla 1:1 de los esteroisómeros (S, S) y (S, R).

Los dos nuevos principios activos comparten ciertas características moleculares, como la presencia de diversos heterociclos nitrogenados, un

grupo ciano y átomos de halógenos. Están estrechamente relacionados químicamente y farmacológicamente con otros antagonistas de los receptores androgénicos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata, tales como enzalutamida y, en menor medida, con los fármacos de 1^a generación flutamida y bicalutamida (Figura 3). Siguiendo la línea de enzalutamida, apalutamida y darolutamida presentan una serie de características específicas que los diferencian de sus precursores farmacológicos, careciendo de actividad agonista significativa y actuando en múltiples pasos en la vía de señalización de los receptores androgénicos.

Figura 3. Estructuras químicas de los antagonistas de receptores androgénicos disponibles en España.



Eficacia y seguridad clínicas

APALUTAMIDA

La eficacia y seguridad de apalutamida por vía oral a la dosis y en las indicaciones autorizadas han sido adecuadamente caracterizadas en dos estudios pivotales de fase 3, aleatorizados, de grupos paralelos, doblemente ciegos y controlados por placebo.

El primero de ellos, el ensayo SPARTAN (ARN-509-003), es un estudio multinacional y multicéntrico (391 centros de 25 países) aún en marcha, que incluyó inicialmente un total de 1.207 **pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración** (CPRCnm), quienes fueron asignados al azar (2:1) a recibir 240 mg/día de apalutamida (N= 806) o placebo (N= 401), ambos en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA) mediante castración quirúrgica previa o castración química durante todo el estudio), hasta progresión de la enfermedad, inicio de nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o abandono. Los pacientes, quienes debían presentar un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses (indicativo de alto riesgo de metástasis y muerte por cáncer) pero ausencia confirmada de metástasis, tenían unas características demográficas y clínicas basales que estaban bien balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. En general, la mediana de edad fue de 74 años (26% de los pacientes con ≥ 80 años), un 66% eran de raza blanca, 6% de raza negra y 12% raza asiática; una mayoría de pacientes se había sometido previamente a cirugía o radioterapia de próstata (77%), había sido tratado con un antiandrógeno de 1^a generación (73%, fundamentalmente bicalutamida) y presentaban una puntuación de la escala Gleason ≥ 7 (81%). Todos tenían un buen estado

funcional (puntuación ECOG de 0 o 1 al inicio).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de metástasis (SLM), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la confirmación de metástasis ósea o de tejidos blandos o hasta la muerte por cualquier causa. En el análisis primario pre-planificado, tras el registro de 378 eventos, los resultados (Smith *et al.*, 2018) evidencian que apalutamida mejora significativamente la SLM respecto a placebo, prolongando la mediana hasta los 40,5 meses (frente a los 15,7 meses para placebo), lo que supone una reducción del riesgo relativo de metástasis a distancia en un 70% (HR= 0,30; IC_{95%} 0,24-0,36; p< 0,0001). Esa mejoría fue consistente en todos los subgrupos pre-establecidos, con independencia de factores como edad, raza, región geográfica, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, nivel basal o tiempo de duplicación de PSA, y el uso de terapias dirigidas al hueso.

Entre las variables secundarias de eficacia cabe destacar los siguientes hallazgos:

- El tiempo hasta metástasis se vio reducido en proporción comparable a la SLM: mediana de 40,5 meses en el grupo de apalutamida frente a 16,6 meses en el grupo placebo (HR= 0,27; IC_{95%} 0,22-0,34; p< 0,0001).
- La supervivencia libre de progresión (SLP) se prolongó desde una mediana de 14,7 meses en el grupo placebo hasta los 40,5 meses en el grupo de apalutamida (HR= 0,30; IC_{95%} 0,25-0,36; p< 0,0001). La supervivencia posterior a la progresión tras el primer tratamiento subsiguiente

(SLP-2) también fue mayor entre los pacientes tratados con apalutamida (HR= 0,49; IC_{95%} 0,36-0,66; p< 0,0001).

- Si bien no se alcanzó la mediana para el tiempo hasta la progresión sintomática (definida por la aparición de un evento óseo, progresión tumoral o manifestaciones que requirieron iniciar un nuevo tratamiento antineoplásico) en ninguno de los grupos, la diferencia entre el número total de eventos entre los dos brazos fue suficiente para alcanzar significación estadística (7,9% de pacientes en el grupo de apalutamida vs. 16% con placebo; HR= 0,45; IC_{95%} 0,32-0,63; p< 0,00008.).
- No se ha podido establecer significación estadística en el beneficio en supervivencia global (SG) con el tratamiento con apalutamida, pero sí una tendencia favorable: no se alcanzó la mediana de SG en el brazo experimental⁶ frente a 39,0 meses en el grupo placebo (HR= 0,70; IC_{95%} 0,47-1,04; p= 0,074). La tasa de fallecimientos fue de 7,7% en el grupo de apalutamida frente al 10,5% en el grupo placebo.

Por otra parte, el segundo estudio pivotal aún en marcha con apalutamida, el ensayo TITAN, es un estudio multinacional y multicéntrico (229 centros de 22 países) que aleatorizó (1:1) inicialmente 1.052 **pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible** (CPHSm) a recibir 240 mg/día de apalutamida (N= 525) o placebo (N= 527), ambos en combinación concomitante con terapia de deprivación androgénica (TDA con un análogo de la GnRH o por orquiectomía bilateral previa). Se excluyeron pacientes cuyas metástasis no afectaban al hueso o

⁶ El hecho de que no se pueda estimar la mediana indica que, en el momento del análisis, la proporción de pacientes con episodios (en este caso, fallecimientos) no alcanzaba el 50%.

⁷ La enfermedad de alto volumen se definió como metástasis viscerales y al menos 1 lesión ósea, o al menos 4 lesiones óseas con al menos 1 lesión ósea fuera de la columna vertebral o la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de lesión(s) ósea(s) que no cumplen con la definición anterior.

se limitaban a los ganglios linfáticos o vísceras, tenían antecedentes de metástasis cerebrales, antecedentes o tendencia a convulsiones, o que habían sido tratados previamente con antiandrógenos de última generación (enzalutamida), inhibidores de CYP17 (abiraterona), inmunoterapia (sipuleucel-T), radiofármacos y otros.

Las principales características basales de los pacientes, equilibradas entre los dos brazos del estudio, eran las siguientes: mediana de edad de 68 años (23% con ≥ 75 años), un 68% de raza blanca, 22% de asiáticos y 2% de raza negra. En cuanto a las particularidades clínicas, todos los pacientes tenían buen estado funcional (puntuación ECOG de 0 o 1), el 63% presentaba enfermedad de alto volumen⁷, un 16% se había sometido previamente a cirugía y/o radioterapia de la próstata, y la mayoría (92%) tenía una puntuación de Gleason ≥ 7 ; respecto a la farmacoterapia anterior, el 68% había recibido tratamiento con un antiandrógeno de 1^a generación en el contexto no metástásico, y un 11% había recibido docetaxel (con respuesta mantenida antes de la aleatorización).

Los resultados del primer análisis intermedio de los datos (Chi *et al.*, 2019), en el que se consideraron como variables principales de eficacia la SG y la SLP radiológica, hacen referencia a una mediana de seguimiento de 22,7 meses. En ese punto no se pudo calcular la mediana de SG en ninguno de los grupos, pero la tendencia fue favorable hacia un beneficio con el tratamiento con apalutamida: se registró una mortalidad significativamente menor en comparación con el brazo placebo (16% vs. 22% con placebo; HR= 0,67; IC95% 0,51-0,89; $p=0,0053$). En términos de SLP radiológica, la mediana no pudo estimarse en el brazo de apalutamida pero sí en el brazo control (22,1 meses); de nuevo, los datos apuntaban a una mejora con apalutamida, en cuyo brazo la tasa de progresión de

la enfermedad o muerte fue del 26% frente al 44% en el grupo placebo (HR= 0,48; IC_{95%} 0,39-0,60; $p<0,0001$). De modo interesante, el beneficio en SLP se confirmó en los diversos subgrupos de pacientes, con independencia del volumen de la enfermedad, del uso previo de docetaxel, la edad (< 65 años), los niveles basales de PSA o el número de lesiones óseas (≤ 10).

Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento (271 con placebo y 170 con apalutamida) el motivo más frecuente fue la progresión de la enfermedad, siendo la proporción de pacientes que requirió un tratamiento antineoplásico posterior mayor en el grupo placebo (73% vs. 54% con apalutamida). Además, el tratamiento con el nuevo fármaco retrasó significativamente el inicio de la quimioterapia citotóxica, reduciendo en un 61% el riesgo de necesitar dicho tratamiento (HR= 0,39; IC_{95%} 0,27-0,56; $p<0,0001$) en comparación con placebo.

Con respecto a la **seguridad**, el perfil toxicológico de apalutamida parece bien definido en base a los datos de más de 1.300 pacientes con cáncer de próstata que han recibido/están recibiendo el fármaco en los ensayos de fase 3 y de otros 145 pacientes tratados en estudios de soporte de fase 1 o 2. Si bien que la incidencia general de eventos adversos era similar entre los grupos de apalutamida y placebo (97% vs. 93%), debido a que muchos de ellos se relacionaban con la propia enfermedad, la frecuencia de los eventos adversos relacionados con el tratamiento sí fue superior con el nuevo fármaco (70% vs. 54% con placebo). Las reacciones adversas descritas con más frecuencia con el uso de apalutamida fueron: fatiga (32% vs. 27%), erupción cutánea (24% vs. 6%), artralgia (15% vs. 8%) y pérdida de peso (18% vs. 11%); también se reportaron con una incidencia destacable: hipertensión (22%), sofocos (18%),

diarrea (16%), caídas (13%), fracturas (11%) e hipotiroidismo (8%).

Conviene subrayar que la mayoría de los eventos adversos fueron leves-moderados, si bien se reportó una incidencia mayor en el grupo de apalutamida de aquellos considerados como graves (grado ≥ 3) (45% vs. 34% con placebo). Éstos se consideraron relacionados con el tratamiento también en mayor medida en el grupo de apalutamida (14% vs. 4% en el grupo placebo), siendo los eventos adversos cutáneos (5,4%) y la hipertensión (2,1%) los más frecuentemente asociados al fármaco. Finalmente, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por eventos adversos emergentes fue ligeramente mayor en el grupo de apalutamida (11% vs. 7% en el brazo placebo), destacando como causa frente a placebo los eventos adversos cutáneos, como la erupción o rash (2,4%), y la fatiga (1%).

DAROLUTAMIDA

La eficacia y seguridad de darolutamida por vía oral para la dosis e indicación autorizadas han sido sólidamente probadas mediante el estudio pivotal de fase 3 aún en marcha (**ARAMIS**), aleatorizado, de grupos paralelos, doblemente ciego y controlado por placebo. Con diseño multinacional y multicéntrico (405 centros de 36 países), dicho estudio incluyó inicialmente un total de 1.509 pacientes adultos con **cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración** (CPRCnm)⁸, quienes fueron asignados al azar (2:1) a recibir 600 mg/12 h de apalutamida (N= 955) o un placebo equivalente (N= 554), ambos en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA) mediante castración quirúrgica previa o castración química con un análogo de GnRH durante todo el estudio), hasta progresión radiográfica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o

⁸ La ausencia o presencia de metástasis se evaluó mediante una revisión radiológica central independiente, que permitió identificar de forma retrospectiva 89 pacientes con metástasis al inicio del estudio.

abandono del estudio. Los pacientes debían presentar un alto riesgo de metástasis y muerte por cáncer, identificado por un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, y niveles basales de PSA ≥ 2 ng/ml y de testosterona sérica < 1,7 nmol/l.

Aunque se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de convulsiones, se consideraron criterios de exclusión la hipertensión no controlada, eventos cardiovasculares isquémicos o insuficiencia cardiaca recientes, así como haber recibido tratamiento en el mes previo a la aleatorización con inhibidores del receptor androgénico de 2^a generación (enzalutamida, apalutamida), con acetato de abiraterona o con corticosteroides sistémicos a dosis altas. Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad en el momento inicial estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Globalmente, la mediana de edad fue de 74 años (9% con ≥ 85 años), un 79% era de raza blanca, un 13% de raza asiática y un 3% de raza negra, y todos tenían un buen estado funcional (puntuación ECOG de 0 o 1). En términos clínicos, la mayoría de pacientes (73%) tenía una puntuación Gleason ≥ 7, la mediana de duplicación del tiempo de PSA era 4,5 meses, el 76% de los pacientes había recibido más de un tratamiento antihormonal anterior, el 9% se había sometido previamente a una orquiektomía, el 25% a una prostatectomía y el 50% a radioterapia.

Como en el primer ensayo con apalutamida, la variable principal fue la supervivencia libre de metástasis (SLM). En el análisis primario con datos de todos los pacientes aleatorizados (Fizazi et al., 2019), tras el registro de 437 eventos –221 en el grupo de darolutamida, un 23%, y 216 en el grupo placebo, un 39%–, los resultados demuestran una mejora significativa en la mediana de la SLM: 40,4 meses en el grupo de darolutamida frente a 18,4 meses en el grupo placebo (HR= 0,41; IC_{95%} 0,34-0,50; p< 0,0001), esto es, una reducción del riesgo de metástasis distales o muerte del 59%. El beneficio

se confirmó en todos los subgrupos de pacientes analizados, con independencia de los niveles y cambios de PSA, la presencia de enfermedad locorregional, los tratamientos farmacológicos previos (hormonales o dirigidos al hueso), la puntuación Gleason, la edad, la región geográfica o la raza.

Adicionalmente, el tratamiento con darolutamida demostró superioridad sobre placebo en todas las variables secundarias evaluadas:

- En el momento del análisis final, tras una mediana de seguimiento de 29 meses, no se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los grupos de tratamiento (el límite inferior del intervalo fue de 56,1 meses en el brazo experimental y de 46,9 meses en el brazo control), pero los datos apuntan a un beneficio significativo con darolutamida: la proporción de fallecimientos fue de 15,5% frente a un 19,2% con placebo (HR= 0,69; IC_{95%} 0,53-0,88; p= 0,0030).
- El tiempo hasta la progresión del dolor aumentó desde una mediana de 25,4 meses con placebo (tasa de eventos de 32,1%) hasta 40,3 meses con darolutamida (tasa de eventos de 26,3%), reduciéndose el riesgo de aparición de dolor en un 35% (HR= 0,65; IC_{95%} 0,53-0,79; p< 0,0001).
- Se observó una tendencia favorable al fármaco con respecto al tiempo hasta el inicio de la primera quimioterapia citotóxica (13,3% vs. 17,7% con placebo; HR= 0,58; IC_{95%} 0,44-0,75; p< 0,0001) y al tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático (3,0% vs. 5,1% con placebo; HR= 0,48; IC_{95%} 0,29-0,82; p= 0,0053).
- Darolutamida prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión (mediana de 36,8 vs. 14,8 meses; HR= 0,38, p< 0,000001) y el tiempo hasta la progresión del PSA (mediana de 29,5 vs. 7,2 meses; HR= 0,16, p< 0,000001).

Se debe remarcar que, tras el análisis primario de la SLM, el estudio fue

desenmascarado y se permitió que los pacientes del grupo placebo “cruzarán” al tratamiento con darolutamida. Los 170 pacientes que iniciaron tratamiento en ese punto mostraron también un beneficio clínico significativo y consistente (Fizazi et al., 2020).

Por otra parte, la caracterización del **perfil toxicológico** de darolutamida deriva de los datos de los más de 950 pacientes tratados con el fármaco en el estudio pivotal, completándose con los de otros 101 pacientes y sujetos sanos que lo recibieron en los ensayos de fase 1-2. Parece un fármaco bien tolerado, con una incidencia global de eventos adversos emergentes similar a placebo (83% vs. 77%). Aunque los eventos adversos relacionados con el tratamiento sí fueron levemente más frecuentes con el tratamiento con darolutamida (27% vs. 20% con placebo), destaca el hecho de que el único evento adverso con una incidencia superior al 10% fue la fatiga/trastornos asténicos (15,8% vs. 11,4% con placebo; graves en el 0,6% vs. 1,1%). Con menor frecuencia se notificaron casos de diarrea (6,9% vs. 5,6%), hipertensión (6,6 vs 5,2%), dolor en las extremidades (5,8% vs. 3,2%), anemia (5,6% vs. 4,5%) o sofocos (5,2% vs. 4,2%); la incidencia de rash o erupción cutánea con darolutamida fue baja (2,9% vs. 0,9%). Además, el fármaco no se asoció con una mayor frecuencia de convulsiones, caídas, fracturas o hiperstensión.

La gran mayoría de los eventos adversos fueron leves-moderados en severidad, y la proporción de aquellos de grado ≥ 3 fue similar con darolutamida y con placebo (24,7% vs. 19,5%), destacando comparativamente la hipertensión como el más frecuente con el fármaco (3,1% vs. 2,2%). La proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por motivos de seguridad sugiere una tolerabilidad similar a placebo (8,9% con el fármaco y 8,7% con el control).

Aspectos innovadores

Apalutamida y **darolutamida** son dos nuevos inhibidores selectivos y potentes de la señalización del receptor androgénico (RA) que bloquean varios pasos en dicha vía: mediante su unión al dominio de unión de ligando del RA y sin ejercer actividad agonista sobre el mismo, inhiben de forma competitiva la unión y activación por el andrógeno y, consecuentemente, evitan la translocación del RA activado al núcleo y su unión al ADN, e impiden la transcripción génica promovida y mediada por RA, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. En última instancia, reducen la proliferación y aumentan la apoptosis de las células tumorales de la próstata para conseguir un efecto antitumoral potente. En base a ello, ambos fármacos han sido autorizados con indicación en hombres adultos para el tratamiento –por vía oral– del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis; apalutamida se ha aprobado, además, frente al cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de privación androgénica (TDA).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha considerado que el tamaño y diseño de los estudios pivotales de fase 3 (aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo), la representatividad de las poblaciones de pacientes incluidas y las variables clínicas evaluadas, permiten respaldar suficientemente la eficacia y la seguridad de los dos fármacos a las dosis aprobadas. Estos estudios están aún en marcha y los resultados finales arrojarán mayor luz sobre las conclusiones establecidas en el momento de su autorización.

En un ensayo con 1.207 pacientes (mediana de 74 años de edad) con CPRCnm y alto riesgo de metástasis y muerte por cáncer (tiempo de duplicación de

PSA \leq 10 meses), el tratamiento con **apalutamida** demostró superioridad significativa sobre placebo: prolongó en más de 2 años –casi 25 meses– la supervivencia libre de metástasis (40,5 vs. 15,7 meses con placebo), reduciendo en un 70% el riesgo relativo de metástasis a distancia (HR= 0,30; p< 0,0001). Si bien en el análisis primario los datos de supervivencia global –la variable más robusta en oncología– no eran maduros ni estadísticamente significativos, se observó una tendencia favorable hacia apalutamida (mediana no alcanzada vs. 39,0 meses con placebo), sugerente de una reducción del 30% de la mortalidad. Otras variables secundarias como la supervivencia libre de progresión o la supervivencia posterior a la progresión tras el primer tratamiento confirman el beneficio con apalutamida.

Adicionalmente, el fármaco aportó una mejora clínica notable en el contexto de cáncer con metástasis óseas. En un ensayo con 1.052 pacientes (mediana de 68 años) con CPHSm, tras un seguimiento de 23 meses, no se alcanzó la mediana de SG en ningún grupo de tratamiento, pero los datos apuntaban a una reducción superior al 30% en el riesgo de muerte (tasa de mortalidad de 16% vs. 22% con placebo; HR= 0,67; p= 0,0053); algo similar se evidenció para la SLP radiológica, no alcanzándose la mediana con el fármaco frente a los 22 meses en el brazo placebo (HR= 0,48; p< 0,001). El nuevo fármaco retrasó significativamente el inicio de la quimioterapia citotóxica, con una disminución de un 61% del riesgo de necesitar dicho tratamiento en comparación con placebo (HR= 0,39; p< 0,0001). Además, en las dos indicaciones, los resultados reportados por los pacientes son indicativos del mantenimiento de la calidad de vida relacionada con la enfermedad y con la TDA.

Por otro lado, **darolutamida** demostró su superioridad sobre placebo en un estudio con 1.509 pacientes adultos (mediana de 74 años) con CPRCnm y

alto riesgo. En el análisis primario de los datos se observó la prolongación de casi 2 años –22 meses– en la supervivencia libre de metástasis (40,4 vs. 18,4 meses con placebo), reduciendo en un 59% el riesgo de metástasis o muerte (HR= 0,41; p< 0,0001). Un análisis final tampoco pudo confirmar el efecto sobre la SG, por no alcanzarse la mediana en ninguno de los grupos tras 29 meses de seguimiento, pero la tendencia favorece a darolutamida, en cuyo brazo se registró una mortalidad significativamente menor (15,5% vs. 19,2% en el grupo placebo; HR= 0,69; p= 0,0030). Los resultados para la SLP o del tiempo hasta la progresión del dolor respaldan la mejoría clínica.

De manera interesante, la eficacia tanto de apalutamida como de darolutamida se ha confirmado de forma consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados, mostrándose independiente de factores como la edad, la raza, la afectación ganglionar, los niveles y cambios de PSA, o el tipo y número de tratamientos previos (hormonales, quimioterápicos o dirigidos al hueso).

En relación con la **seguridad**, se trata de dos fármacos bien tolerados, cuyo perfil toxicológico –adecuadamente caracterizado– se define por una incidencia global de eventos adversos similar a placebo. Si bien es cierto que los pacientes que recibieron los fármacos en los ensayos pivotales experimentaron una incidencia ligeramente mayor de eventos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con placebo (para apalutamida 70% vs. 54%; para doralutamida 27% vs. 20%), éstos fueron en su gran mayoría de una gravedad leve-moderada, siendo manejables clínicamente. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia con el tratamiento con apalutamida fueron: fatiga (32%), erupción cutánea (24%), hipertensión (22%), sofocos (18%), diarrea (16%), artralgias (15%) y pérdida de peso (18%); en términos cualitativos (grado \geq 3) destacan los eventos ad-

versos cutáneos (5%) y la hipertensión (2,1%). Respecto al tratamiento con darolutamida, el único evento adverso con una incidencia reseñable (> 10%) fue la fatiga/trastornos asténicos (15,8% vs. 11,4% con placebo); de entre los graves, también sobresale la hipertensión (3,1% vs. 2,2%). En ambos casos, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por motivos de seguridad fue similar a placebo, acaso solo levemente superior con apalutamida.

Para poder posicionar ambos fármacos en el arsenal terapéutico, conviene tener presente que hasta el año 2018 no se disponía en la UE de ningún fármaco aprobado en la indicación cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, y se prefería el abordaje conservador con monitorización activa⁹ del tiempo de duplicación de PSA. Desde entonces, la autorización de enzalutamida –el primer antagonista del RA de 2^a generación (que incrementó notablemente la afinidad sobre el RA en comparación con bicalutamida y flutamida, y amplió sus efectos a nivel intracelular al reducir la translocación del receptor e interferir con la expresión génica)– cubrió esa laguna

terapéutica en pacientes fundamentalmente asintomáticos con tumores de alto riesgo de desarrollar metástasis.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas de la eficacia de los nuevos fármacos frente a enzalutamida, la cual, en uno de sus ensayos pivotales con pacientes con CPRCnm de alto riesgo (una población similar a la incluida en los estudios aquí comentados) demostró una prolongación de la supervivencia libre de metástasis de 22 meses (36,6 meses vs. 14,7 meses con placebo). A la vista de esos datos, semejantes a los descritos para apalutamida y darolutamida, parece que estos nuevos fármacos se unirán a enzalutamida como alternativas de tratamiento en el mismo grupo terapéutico, sin aportar ninguna innovación en el plano mecanístico. De forma similar, en la indicación de cáncer metastásico, apalutamida constituye una nueva opción de tratamiento eficaz pero que tampoco sugiere una modificación sustancial del tratamiento actual; no obstante, a falta de concluir sobre la SG, los datos derivados de las variables secundarias apuntan a que el beneficio con apalu-

tamida podría superar al aportado por enzalutamida¹⁰.

En resumen, es evidente que la adición de apalutamida o darolutamida a la terapia de deprivación androgénica –bien mediante castración quirúrgica previa o castración química con un análogo de GnRH– aporta un beneficio clínico notable frente a la monitorización clínica con uso exclusivo de TDA en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, al retrasar en aproximadamente 2 años la aparición de metástasis. La relevancia clínica de estos datos, apoyados por consistentes hallazgos en variables de supervivencia, superan las actuales incertidumbres sobre la supervivencia global (datos aún inmaduros, a falta de los resultados finales de los estudios en marcha), la cual, igual que la calidad de vida reportada por los pacientes, no se ve perjudicada. Parece razonable concluir que ni apalutamida ni darolutamida representan una innovación farmacológica o clínica disruptiva, desconociéndose el beneficio con estos fármacos en pacientes con un estado funcional inicial más degradado (ECOG > 1).

Valoración

Apalutamida

▼ Erleada® (Janssen-Cilag)

Grupo Terapéutico (ATC): L02BB05. ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS. Antiandrógenos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento, en hombres adultos, del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-NM) con alto riesgo de desarrollar metástasis, y del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA).

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

⁹ Como segunda línea se empleaba eventualmente una combinación de terapia de deprivación androgénica con antiandrógenos de primera generación (bicalutamida, flutamida), con corticosteroides, con estrógenos (dietilestilbestrol) o incluso con ketoconazol. Estas opciones, con un uso fuera de ficha técnica, tenían una duración de la respuesta muy limitada.

¹⁰ Enzalutamida mostró la capacidad de prolongar significativamente la SG frente a placebo en casi 5 meses (18,4 vs. 13,6 meses) en pacientes en recaída tras docetaxel, y en 4 meses (35,3 vs. 31,3 meses) en pacientes naïve a quimioterapia, con un perfil toxicológico relativamente benigno (caracterizado solo por una mayor frecuencia de astenia, diarrea, dolor articular y cefalea en comparación con placebo).

Darolutamida

▼ Nubeqa® (Bayer)

Grupo Terapéutico (ATC): L02BB06. ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS. Antiandrógenos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-NM) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metástasica.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Flutamida	Eulexin	MSD	1987
Bicalutamida	Casodex	AstraZeneca	1996
Enzalutamida	Xtandi	Astellas Pharma	2017

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Erleada® (apalutamida). 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181342001/FT_1181342001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Nubeqa® (darolutamida). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201432001/FT_1201432001.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Erleada®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/879617/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Nubeqa®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/84124/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Alonso Gordoa T, Gajate Borau P, Carrato Mena A. Tratamiento farmacológico de los tumores urogenitales. En: Trastornos oncológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 345-80.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1408-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(1): 13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307.

Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S et al. Non-metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020; 383(11): 1040-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2001342

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 Mar 28; 380(13): 1235-1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.

Semana farmacéutica de la alimentación

1^a Edición Online

Inscríbete en:
www.portalfarma.com

Gratis

Patrocinador Global:

 **cinfA**
Nos mueve la vida

Del 24 al 27
de mayo de 2021
De 15:30h a 17:30h

Programa Preliminar

Lunes, 24 mayo 2021	Martes, 25 mayo 2021	Miércoles, 26 mayo 2021	Jueves, 27 mayo 2021
<p>Nuevas tendencias en la alimentación</p> <p>Ayuno intermitente y nuevas formas de desayuno</p> <p>Rosario Pastor Martín <i>@CofZam</i> Universidad Católica de Ávila. Doctora en Nutrición y Ciencias de los Alimentos.</p> <p>Alimentos bio, eco, fermentados, 3D, superalimentos...</p> <p>Vicente Brull Mandingorra <i>@micofvlc</i> Farmacéutico comunitario. Dietista Nutricionista. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Valencia.</p> <p>Alimentación y sostenibilidad</p> <p>Anna Bach Faig <i>@Bach_Faig</i> Universitat Oberta de Catalunya. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona.</p>	<p>Alimentación en diversas situaciones</p> <p>Alimentación en el paciente oncológico</p> <p>María Puy Portillo Baquedano <i>@sennutricion</i> Universidad del País Vasco. CIBEROBN. Presidenta de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ).</p> <p>Alimentación y disfagia orofaríngea</p> <p>Carmen Lozano Estevan <i>@CarmenLozanoEs</i> Profesora agregada. Universidad Alfonso X el Sabio. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Madrid.</p> <p>Alimentación post cirugía bariátrica</p> <p>María Jesús Moreno Aliaga <i>@COF_Navarra</i> Catedrática de Fisiología. Universidad de Navarra. CIBEROBN. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Navarra.</p>	<p>Microbiota, Probióticos y Prebióticos</p> <p>Microbiota y estilo de vida</p> <p>Ascensión Marcos Sánchez CSIC. Presidenta de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD).</p> <p>Aplicaciones clínicas de los probióticos</p> <p>Guillermo Álvarez Calatayud <i>@GuilleCalatayud</i> Pediatra. Presidente de la Sociedad Española de Microbiota, Prebióticos y probióticos. (SEMiPyP).</p> <p>Indicación y Dispensación de Probióticos/prebióticos en la Farmacia Comunitaria</p> <p>Fermín Jaraíz Arias <i>@FermínJaraiz</i> Farmacéutico comunitario. Dietista Nutricionista. Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Cáceres.</p>	<p>Alimentación y Covid</p> <p>Alimentación y COVID-19</p> <p>Josep Antoni Tur Mari Vocal de alimentación, COF Baleares, Catedrático de Fisiología, Jefe de Grupo CIBEROBN (ISCIII) Española de Nutrición (SEÑ).</p> <p>Abordaje nutricional de los pacientes con COVID-19 tras la hospitalización</p> <p>Cristina Cuerda Compés Médico Adjunto de la Unidad de Nutrición del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Secretaria General de ESPEN.</p> <p>Microbiota, probióticos y COVID-19</p> <p>Juan Miguel Rodríguez Gómez Catedrático, Dpto. de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid.</p>
<p>Mesa patrocinada por:</p>		<p>Mesa patrocinada por:</p>	
			

Mesa patrocinada por:


ORDESA