APALUTAMIDA EN COMBINACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE PRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS, EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

uronc-OR

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

ÍNDICE

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO **4**

APALUTAMIDA **5**

APALUTAMIDA: MECANISMO DE ACCIÓN **5**

ESTUDIO TITAN (NCT02489318) **6**

1. Análisis de rPFS y primer análisis intermedio de OS (Chi et al. NEJM 2019).[17] 9
   Resultados de Eficacia 10
   Resultados de Seguridad 13
2. Análisis final (Chi et al. J Clin Oncol 2021)[27] 14
   Eficacia 14
   Seguridad 16
3. Análisis de calidad de vida (Agarwal. Lancet Oncology 2019).[30] 16
4. Otros análisis del estudio TITAN 19
   4.1 Aberraciones del Receptor Androgénico[31] 19
   4.2 Análisis post-hoc de PFS2 en función de la primera terapia subsiguiente[32] 20
   4.3 Análisis de la cinética del PSA[33] 20

DISCUSIÓN **21**

CONCLUSIONES **33**

REFERENCIAS **35**

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO TITAN[17] **38**

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones. En España, la estimación de nuevos casos de CP en el año 2020 supera los 35.000, aproximadamente el 22% del total de nuevos casos de cáncer en varones, y el 12,6% de los nuevos casos de cáncer globalmente.[1] No sólo es el tumor con mayor incidencia, también es un tumor con un curso lento, lo que hace que la prevalencia sea más alta, suponiendo cerca del 26% del total de los tumores en varones[1]. Pese a su alta prevalencia e incidencia, el CP es la tercera causa de mortalidad por cáncer en varones, con un descenso progresivo de la misma en las dos últimas décadas[1]. La supervivencia relativa por CP a 5 años se ha estimado en el 84,6%.[2] Esto se debe al desarrollo de tratamientos cada vez más eficaces y a que la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, en los cuales la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento radical curativo es elevada.

La mayoría de los pacientes con CP se diagnostican en fase localizada donde pueden recibir un tratamiento radical con intención curativa[1]. Sin embargo, se estima que un porcentaje de estos pacientes recaerán y desarrollarán metástasis. Este perfil de pacientes que desarrollan metástasis con testosterona en rangos normales y que han recibido un tratamiento sobre el tumor primario se consideran en una fase incurable de la enfermedad y el objetivo de aplicar nuevos tratamientos es mantener la mejor calidad de vida posible y alargar la supervivencia. Dentro del perfil con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm), estos pacientes suelen presentar relativamente menor agresividad que los pacientes con metástasis al diagnóstico[3,4].

Existe otro perfil de paciente con CPHSm donde la presencia de enfermedad metastásica está presente en el momento del diagnóstico y donde la curación tampoco es una opción viable de tratamiento, teniendo además peor pronóstico[4]. Se estima que entre un 3 y un 10% de los pacientes se diagnostican con metástasis de inicio (cáncer de próstata metastásico de novo o de debut)[5,6]. En estos pacientes, la mediana de supervivencia es de alrededor de 42 meses[7]. Además, las muertes de los pacientes con metástasis al diagnóstico suponen más de la mitad del total de las muertes por CP, lo que pone de manifiesto el curso más agresivo de la enfermedad[8].

La base del tratamiento de estos pacientes CPHSm ha sido, durante décadas, la terapia de privación androgénica (TPA)[9,10]. En función de la respuesta, se podía predecir el pronóstico vital de estos pacientes, que oscilaba entre los 75 meses de los pacientes con buena respuesta a TPA a los 13 meses de los pacientes con escasa respuesta al tratamiento[11].

Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que el tratamiento exclusivamente con análogo en este perfil de pacientes es subóptimo y este tratamiento ha de combinarse con otras terapias sistémicas con beneficio establecido en supervivencia global[12]. Distintos fármacos (docetaxel, abiraterona, apalutamida y enzalutamida) han logrado aumentar la supervivencia de estos pacientes en ensayos clínicos fase III[13–17,19], contando en estos momentos con la aprobación de la Food & Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de este estadio de la enfermedad.

APALUTAMIDA

Apalutamida está indicado:

- En hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar metástasis[20].
- En hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica[20].

La dosis recomendada de apalutamida es de 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) por vía oral en una sola dosis diaria[20].

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica[20].

El inicio de tratamiento con apalutamida debe sopesarse en pacientes con insuficiencia renal grave al no disponer de datos y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

APALUTAMIDA: MECANISMO DE ACCIÓN

Los tratamientos hormonales clásicos para el CP son los fármacos que inhiben la producción de testosterona a nivel testicular (análogos y antagonistas de LHRH), y los antiandrógenos clásicos que se unen al receptor androgénico (RA) bloqueándolo e impidiendo la unión de la testosterona[21,22]. Sin embargo, el RA juega también un papel clave en el desarrollo de la resistencia a la castración, a través de un aumento de su expresión, de mutaciones del mismo, o mediante la secreción autocrina de andrógenos[21,23].

Apalutamida es un inhibidor selectivo de los receptores androgénicos (RA) que se une directamente al dominio de unión al ligando del RA, evitando la translocación al núcleo del RA y, por tanto, la unión a los factores de transcripción y al ADN, lo que impide la transcripción mediada por el RA, careciendo de actividad agonista del receptor androgénico. Además, reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis, consiguiendo una potente actividad antitumoral[20] (**Figura 1**).

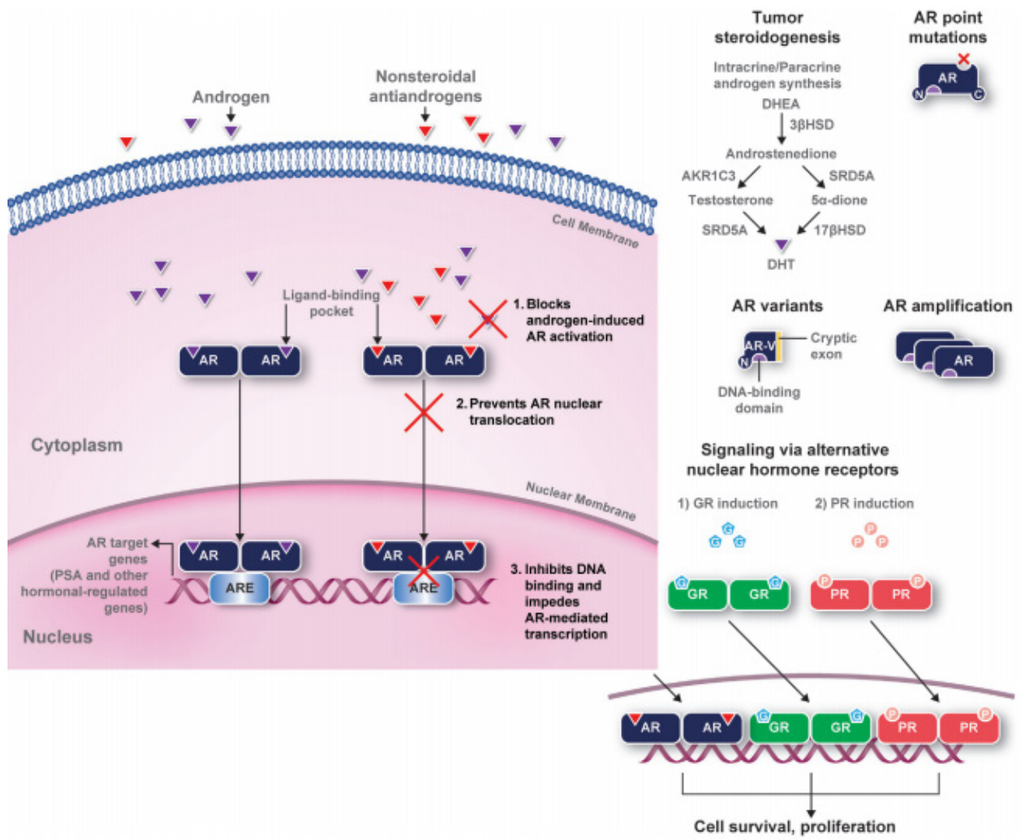


Figura 1. *Mecanismo de acción de antiandrógenos con foco en los antiandrógenos de nueva generación, incluyendo el bloqueo antiandrogénico inducido por la activación del RA, prevención de la translocación del RA al núcleo celular e inhibición de su unión al ADN y obstaculización de la transcripción tanto del RA como de potenciales vías de resistencia, incluyendo mutaciones en el RA, variantes y amplificación. Adaptación de Nelson[21], Siberstein[22] y Tan[23] et al.*

ESTUDIO TITAN (NCT02489318)

La aprobación de apalutamida, en combinación con TPA, en pacientes CPHSm, se basa en los resultados de eficacia del estudio de registro TITAN[17]. El estudio TITAN es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, que compara apalutamida en combinación con terapia de privación de andrógenos (grupo APA) frente a terapia de privación de andrógenos y placebo (grupo control) en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración (hormonosensible, CPHSm) *all comers*. El concepto de *all comers* hace referencia a que se incluyeron tanto pacientes con CP metastásico de *novo* como aquellos que desarrollan las metástasis durante el seguimiento de un CP localizado; también se incluyeron pacientes de alto y bajo volumen tumoral según criterios CHAARTED[13] e independientemente del tratamiento previo recibido en la fase localizada de la enfermedad y del uso o no de docetaxel tras el desarrollo de las metástasis.

Los objetivos duales del estudio fueron supervivencia global (*overall survival, OS*) y supervivencia libre de progresión radiológica (*radiological progression free survival, rPFS*). Entre los objetivos secundarios se establecieron el tiempo hasta la quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta el uso crónico de opioides y el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (ERE). Además, se planteó como un objetivo secundario el análisis pre-especificado de eficacia (OS y rPFS) en los subgrupos de pacientes de alto y bajo volumen según los criterios CHAARTED[13]. Por último, se definieron una serie de objetivos exploratorios: tiempo a progresión por PSA, supervivencia libre de segunda progresión (*second progression-free survival, PFS2*), tiempo hasta progresión local sintomática y medición de la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QoL) a través de la escala FACT-P. Ver Anexo 1 para la definición de los objetivos del estudio.

Para este estudio se calculó la necesidad de aproximadamente 368 eventos de muerte o progresión para el objetivo primario de rPFS, y 410 eventos de muerte para el objetivo de OS. Se planearon dos análisis intermedios de la variable de OS, el primero de ellos con aproximadamente el 60% de los eventos y coincidiendo con el análisis final de rPFS, y el segundo con el 80% de los 410 eventos de muerte. En el primer análisis intermedio de OS se cumplieron ambos objetivos duales de rPFS, con 365 eventos de progresión radiológica o muerte y 200 eventos de muerte. Posteriormente, el análisis final de OS, con 405 eventos de muerte, confirmó el beneficio en supervivencia de los pacientes tratados con Apalutamida[27].

Se reclutaron pacientes con CP con diagnóstico histológico, hormonosensible, y con al menos una metástasis ósea en la gammagrafía ósea, pudiendo asociar o no metástasis adenopáticas o viscerales. El tratamiento previo del tumor primario en estadio localizado, así como el tratamiento previo con docetaxel, estaban permitidos. Respecto al TPA, estaba permitido durante no más de 6 meses previo a la entrada en el estudio en el estadio de CPHSm, y hasta un máximo de 3 años como parte del tratamiento de la enfermedad localizada, siempre que el tratamiento con TPA hubiese terminado, al menos, un año antes de la aleatorización en el contexto del estudio. Los pacientes se estratificaron en función del Gleason (≤7 vs >7), la región geográfica, y la administración o no de docetaxel previo (**Figura 2**).

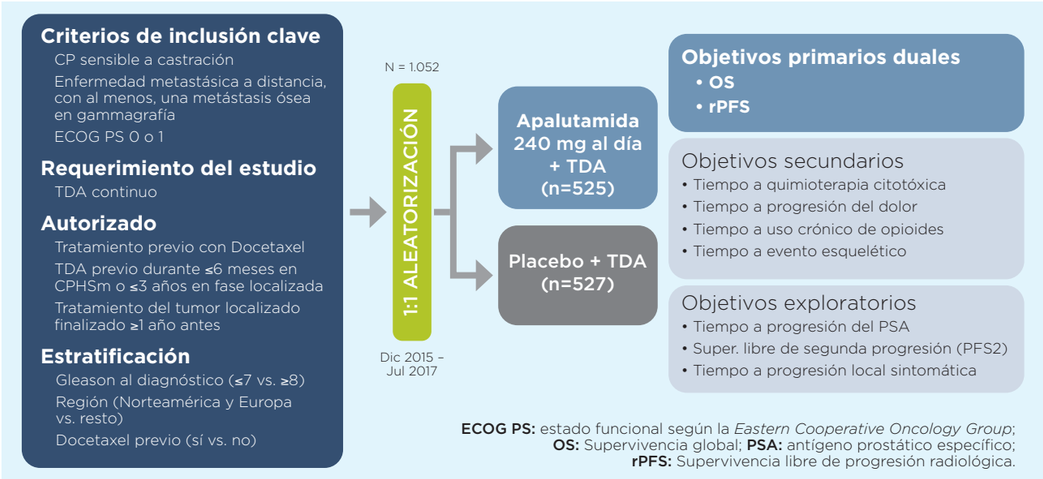


Figura 2. *Diseño del estudio TITAN. Creado a partir del protocolo del estudio[28].*

Los pacientes seguían un esquema de seguimiento como el que se describe en la tabla 1 para cada uno de los parámetros a medir.

	SCREENING	DÍA 1	C/4 SEMANAS HASTA MES 12 C/8 SEMANAS HASTA MES 24 C/ 4 MESES HASTA FIN TRAT.	FIN TRAT.	FOLLOW-UP
CARACTERÍSTICAS BASALES	X				
VISITA MÉDICA	X		X	X	
ELECTROCARDIO-GRAMA	X		X	X	
TAC y GAMMAGRAFÍA ÓSEA	≤ 6 semanas de aleator-ización		Mes 2, mes 4, y posteriormente cada 4 meses	Si no realizada en 6 semanas previas	
BFI y BPI-SF	6 días antes de día 1	X	Cada 4 semanas	X	Cada 4 meses hasta 12 meses
EQ-5D-5L y FACT-P		X	Cada 4 semanas durante los 6 primeros meses. Bimensual después	X	Cada 4 meses hasta 12 meses
ANALÍTICA	X		X	X	
PSA	X	X	X	X	
TSH	X		Cada 4 meses	X	
FOLLOW-UP (objetivos secundarios y estatus de supervivencia glob-al)					X
EVENTOS ADVERSOS	Continuo hasta 30 días después del fin del trata-miento				

Tabla 1. *Esquema de seguimiento del estudio TITAN. Creado a partir del protocolo del estudio[28].*

1. Análisis de rPFS y primer análisis intermedio de OS (Chi et al. NEJM 2019)[17].

El análisis primario de rPFS se realizó coincidiendo con el primer análisis intermedio de OS, calculado con el 60% de eventos sucedidos y una mediana de seguimiento de 22,7 meses. Se presentó en el Congreso Americano de Oncología (ASCO) en 2019, y se publicó simultáneamente un artículo en New England Journal of Medicine (NEJM).

La mediana de edad fue de 68 años (rango 43-94) y más del 21% de los sujetos tenían 75 años o más. La distribución racial fue: 68% de raza caucásica, 2% de raza negra, 21% de raza asiática y 7% de otras razas. Alrededor del 80% de los sujetos de ambos grupos de tratamiento presentaban metástasis al diagnóstico. De aquellos que se diagnosticaron en fase localizada, casi la totalidad recibió un tratamiento de intención curativa. El 67% de los sujetos tenía un Gleason > 7 al diagnóstico. En el brazo de apalutamida aproximadamente el 62% de los sujetos cumplía con los criterios CHAARTED de alto volumen, con una mediana de PSA a la inclusión en el estudio de en torno a 6ng/mL, habiendo recibido tratamiento previo con docetaxel un 11% de los mismos y presentando un 21% de los pacientes dolor al diagnóstico (BPI-SF: ≥ 4) (**Tabla 2**).

Characteristic	Apalutamide (N=525)	Placebo (N=527)
Median age (range) — yr	69 (45–94)	68 (43–90)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	328 (62.5)	348 (66.0)
1	197 (37.5)	178 (33.8)
2	0	1 (0.2)
Gleason score at initial diagnosis — no. (%)‡		
<7	41 (7.8)	39 (7.4)
7	133 (25.3)	130 (24.7)
>7	351 (66.9)	358 (67.9)
Metastatic stage at initial diagnosis — no. (%)		
M0	85 (16.2)	59 (11.2)
M1	411 (78.3)	441 (83.7)
MX	29 (5.5)	27 (5.1)
Disease volume — no. (%)		
Low	200 (38.1)	192 (36.4)
High	325 (61.9)	335 (63.6)
Previous treatment with docetaxel — no. (%)§	58 (11.0)	55 (10.4)
Previous therapy for localized prostate cancer — no. (%)¶	94 (17.9)	79 (15.0)
Median prostate-specific antigen level (range) — μg/liter	5.97 (0–2682)	4.02 (0–2229)
Mean baseline BPI-SF pain score — no. (%)		
0: no pain	198 (37.7)	200 (38.0)
1 to 3: mild pain	195 (37.1)	207 (39.3)
4 to 7: moderate pain	98 (18.7)	95 (18.0)
8 to 10: severe pain	12 (2.3)	11 (2.1)
Missing data	22 (4.2)	14 (2.7)

Tabla 2. *Características basales de los pacientes incluidos en el estudio TITAN17 Chi KN, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24.*

Resultados de Eficacia

El tratamiento con apalutamida mejoró significativamente la rPFS, con una reducción relativa del riesgo de progresión radiológica o muerte de un 52% frente a placebo (HR 0,48; IC95%: 0,39-0,60; *p*<0,001). La mediana de la rPFS en el grupo de placebo fue de 22,1 meses, sin alcanzarse en el grupo de tratamiento con apalutamida (**Figura 3**). No obstante, la supervivencia libre de rPFS a los 24 meses fue del 68,2% en el grupo de apalutamida y de 47,5% en el de placebo. Además, la mejora de la rPFS se mantuvo de manera considerable en todos los subgrupos analizados, incluyendo el de pacientes tratados previamente con docetaxel y los pacientes de alto y bajo volumen (**Figura 4**).

Debido a los resultados de este análisis, el comité independiente recomendó la apertura del ciego y permitir el paso de pacientes del grupo control al de tratamiento con apalutamida (40% de los pacientes).

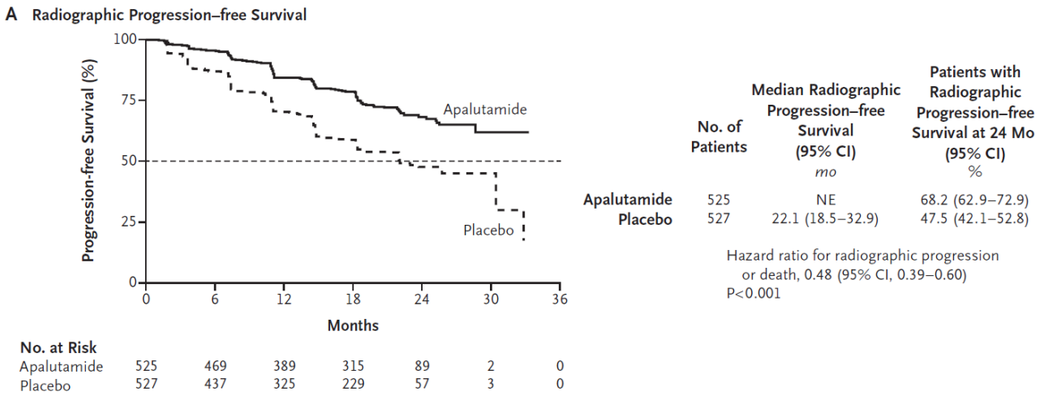


Figura 3. *Kaplan-Meier de la supervivencia libre progresión radiológica (rPFS) en el estudio TITAN (A)[17].*

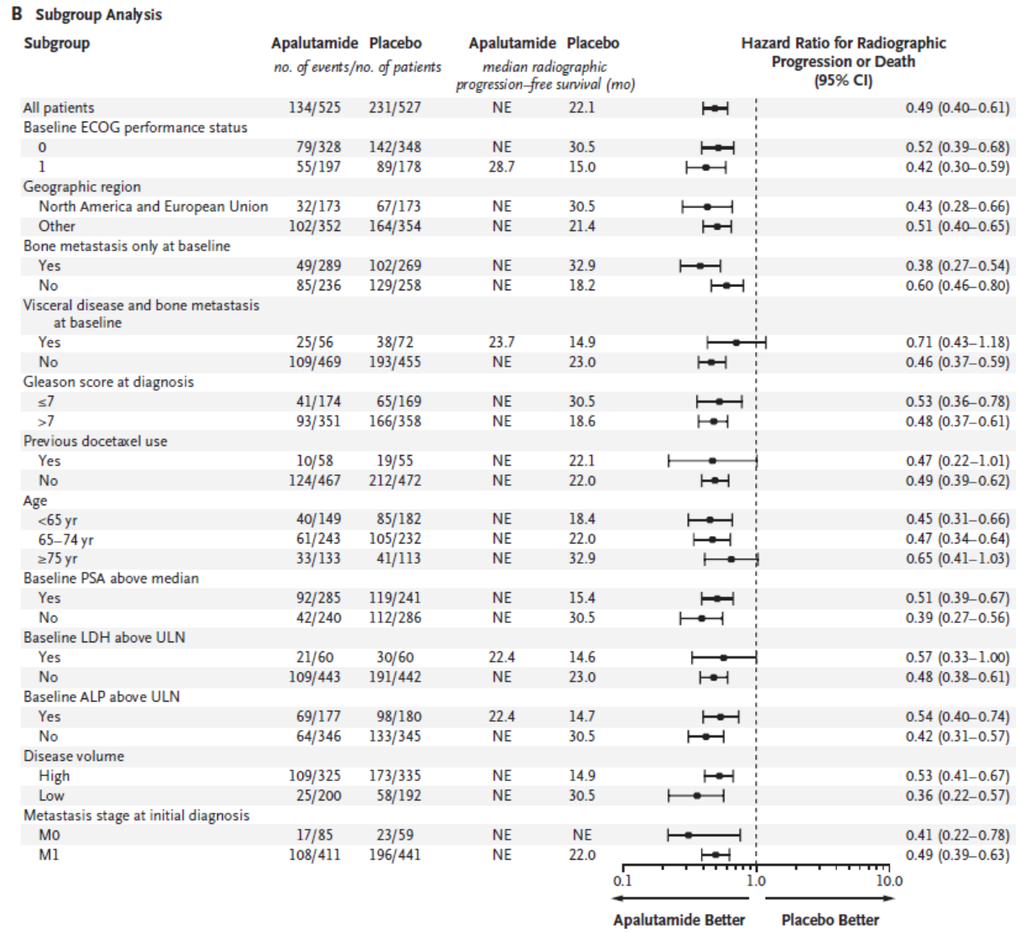


Figura 4. *Análisis por subgrupos de la supervivencia libre progresión radiológica (rPFS) en el estudio TITAN (B)[17].*

Respecto a la OS, el porcentaje de sujetos vivos a los 24 meses fue del 82,4% en el grupo de apalutamida vs el 73,5% en el grupo de placebo (**Figura 3**), demostrando una reducción del riesgo de muerte del 33% pese a no alcanzarse las medianas de OS en ninguno de los brazos (HR 0,67; IC95%: 0,51 a 0,89; *p*=0,005). El beneficio fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados, independientemente del volumen, momento del diagnóstico (de *novo* o tras recaída) y del tratamiento previo con docetaxel. En este último subgrupo habían ocurrido pocos eventos de SG en el momento del análisis, si bien, una actualización posterior ha demostrado la ausencia de interacción entre los subgrupos, por lo que no se puede descartar un beneficio (**Figura 5**).

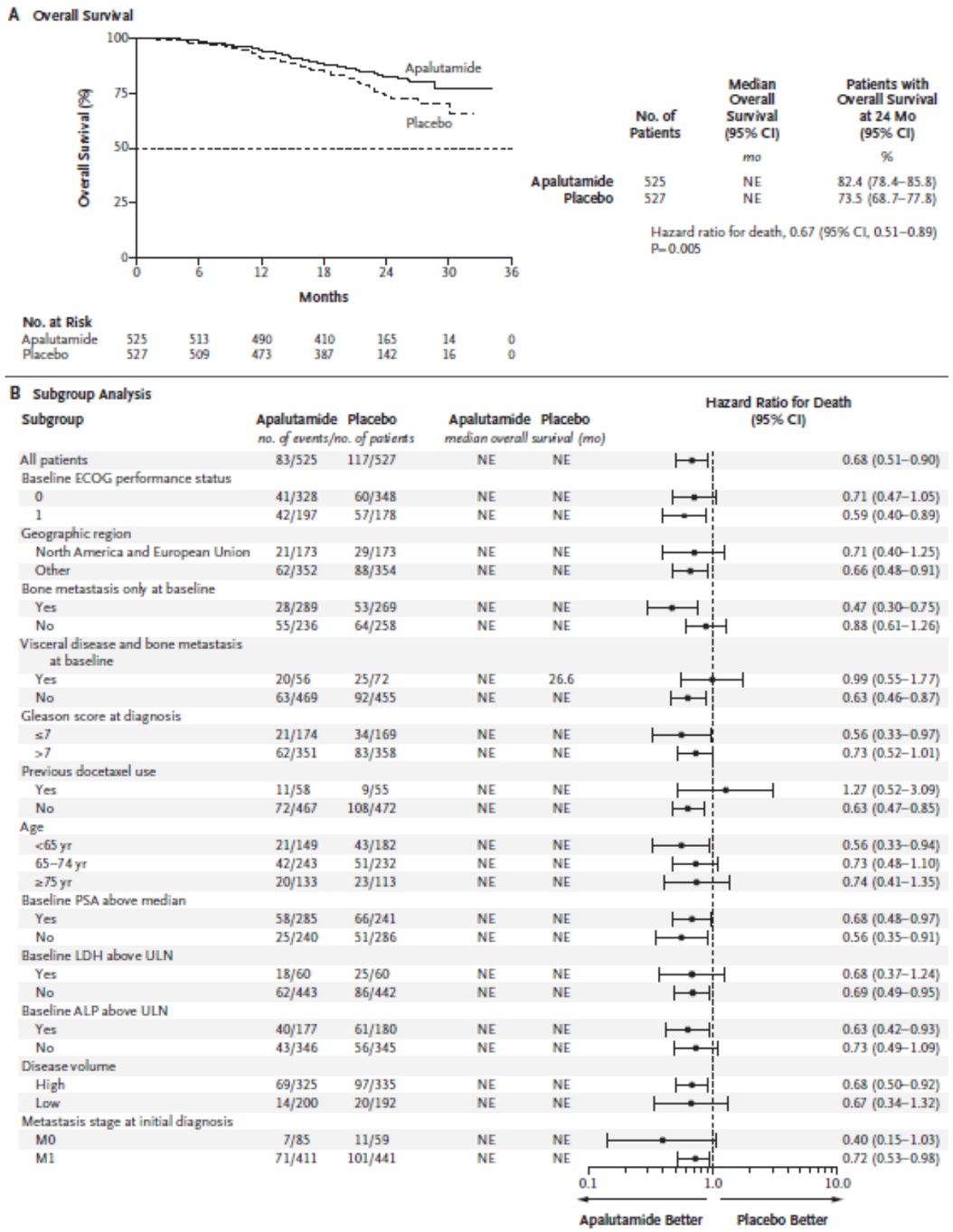


Figura 5. *Kaplan-Meier de la supervivencia libre supervivencia global (OS) en el estudio TITAN (A) y análisis de subgrupos (B)[17].*

Entre los objetivos secundarios, el tiempo hasta la quimioterapia citotóxica fue significativamente mayor en el grupo de apalutamida que en el grupo control. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo hasta la progresión del dolor. Debido al análisis jerárquico de los objetivos secundarios, estos resultados implican que no se comprobó la significación estadística del resto de los objetivos secundarios (**Tabla 3**).

La respuesta por PSA en el grupo tratado con apalutamida fue muy destacable, alcanzando niveles indetectables (<0,2ng/mL) en el 68,4% de los pacientes, respecto al 28,7% en el grupo control. Asimismo, el tiempo hasta la progresión por PSA fue más prolongado en el grupo de apalutamida, con una medianas de 12,9 meses en el brazo de placebo vs. No alcanzado en el brazo de estudio (HR 0,26; IC95%: 0,21–0,32).

En el momento del análisis, más del doble de pacientes en el grupo control estaban recibiendo un tratamiento subsiguiente para el CP respecto al brazo de apalutamida (190 vs 87). El tratamiento subsiguiente más frecuente fue docetaxel en ambos brazos (24,7% y 17,1%), seguido de cerca por abiraterona + prednisona (16,6% y 12,4%) en el brazo control y apalutamida, respectivamente). Sin embargo, si nos fijamos en los grupos generales de terapias, el tratamiento hormonal fue la opción más frecuente como tratamiento subsiguiente en ambos grupos (36,2% brazo control y 25,9% apalutamida)[17].

Variables clínicas secundarias y exploratorias	Grupo APA	Grupo control	Hazard Ratio (IC 95%)	p-valor
Mediana de tiempo a inicio de quimioterapia citotóxica	NA	NA	0,39 (0,27-0,56)	<0,001
Mediana de tiempo hasta progresión del dolor	NA	NA	0,83 (0,65-1,05)	0,12
Mediana de tiempo hasta uso crónico de opioides	NA	NA	0,77 (0,54-1,11)	----
Mediana de tiempo a evento relacionado con el esqueleto	NA	NA	0,80 (0,56-1,15)	----
Mediana de tiempo a progresión sintomática local	NA	NA	1.20 (0,71-2,02)	----
Mediana de tiempo a progresión por PSA	NA	12.9	0,26 (0,21-0,32)	----
Mediana de supervivencia libre de segunda progresión (PFS2)	NA	NA	0,66 (0,50-0,87)	----

Tabla 3. *Resultados de las variables secundarias o exploratorias del estudio TITAN[17].*

Resultados de Seguridad

La tasa total de efectos adversos (96,8% de sujetos del grupo apalutamida y el 96,6% del grupo control) fue similar en ambos brazos del ensayo. De la misma forma, no hubo diferencias importantes en los efectos adversos grado 3 ó 4 (42,2% de pacientes en el grupo apalutamida y 40,8% del grupo control) ni en los eventos adversos serios (19,8% vs 20,3% respectivamente). El principal motivo de discontinuación del tratamiento de estudio fue la progresión tumoral en ambos grupos (18,9% y 43,1%), y la tasa de discontinuación por efectos adversos fue del 8% en el grupo de apalutamida y del 5,3% en el grupo control. 10 pacientes (1,9%) murieron como resultado de un evento adverso en el grupo de apalutamida respecto a 16 pacientes (3%) en el grupo control.

El efecto adverso más frecuente en el grupo de apalutamida fue la erupción cutánea (27,1% vs 8,5%), con un 6,3% de rash de grado 3. Otros eventos adversos frecuentes son aquellos que ya se conocían con apalutamida en estudios previos: hipertensión (17,7% vs 15,6%), fatiga (19,7% vs 16,7%), caídas (7,4% vs 7%), fracturas (6,3% vs 4,6%) e hipotiroidismo (6,5% vs 1,1%).

2. Análisis final (Chi et al. J Clin Oncol 2021)[27]

Eficacia

Recientemente se ha publicado el análisis final de OS y seguridad del estudio TITAN tras 44 meses de mediana de seguimiento. Pese a qué tras los resultados positivos del primer análisis intermedio, casi un 40% de pacientes del brazo control recibieron apalutamida antes de progresión radiológica (*crossover*), el beneficio en OS sigue siendo estadísticamente significativo y se mantiene (HR 0,065; IC95%: 0,53-0,59; P<0,0001). Hay que resaltar la existencia de un análisis de sensibilidad para OS teniendo en cuenta el efecto del crossover en el brazo placebo, que demuestra un beneficio en OS todavía mayor en la población global (HR 0,52; IC 95% 0,42-0,64; P<0,0001) (Figura 6). Los resultados de OS son consistentes en todos los subgrupos analizados y no se ve un efecto diferencial del fármaco en pacientes con alto/bajo volumen, ni con/sin tratamiento local previo[27]. (Figura 6C)

En este análisis final y con una mediana de seguimiento de 44 meses, el brazo de apalutamida no alcanza mediana de SG. Sin embargo, la magnitud del beneficio queda patente con un incremento de supervivencia del 13,3% a los 4 años, que llega al 27,2% en el análisis de sensibilidad por crossover[27].

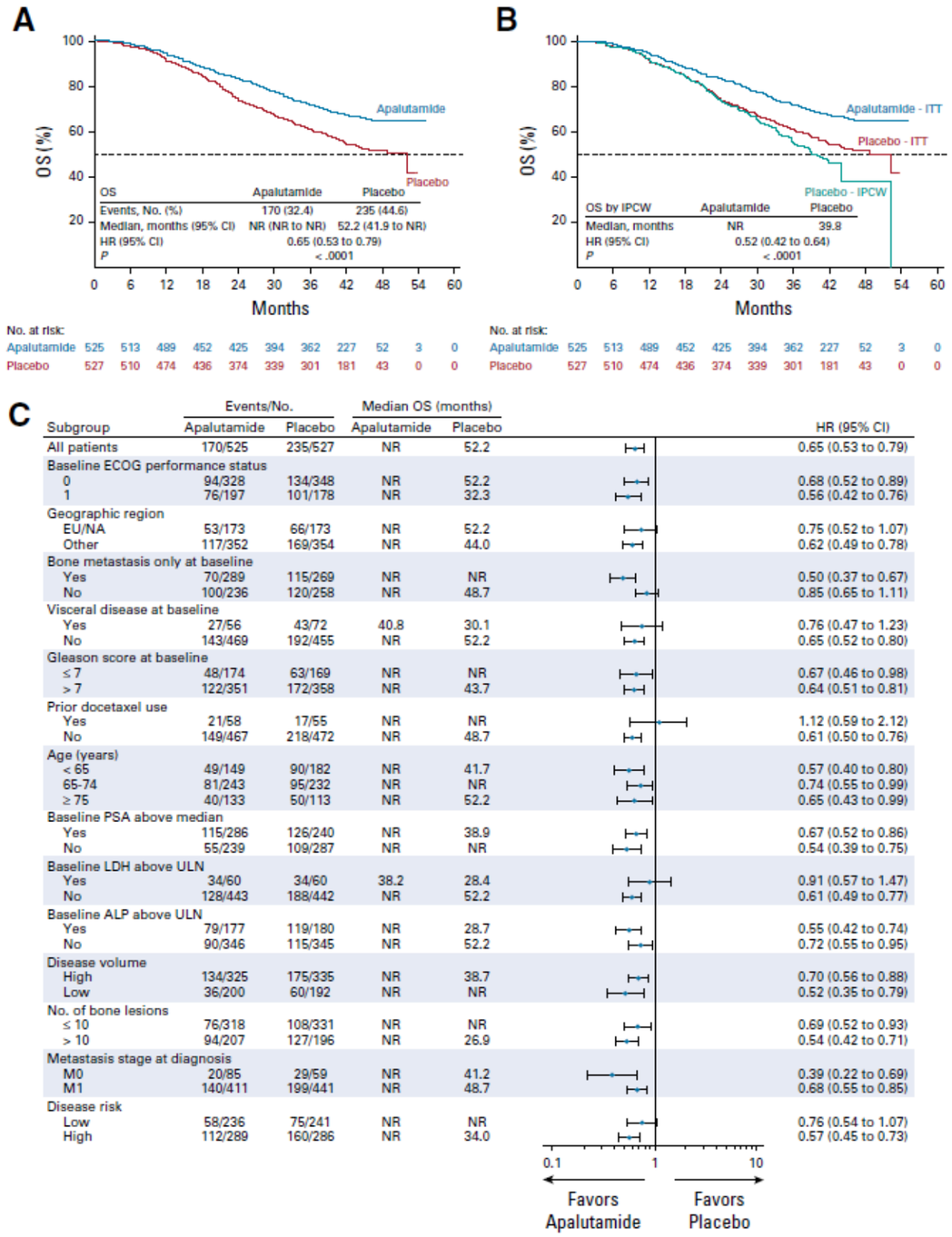


Figura 6. *Kaplan-Meier de la supervivencia libre supervivencia global (OS) en el estudio TITAN (A), análisis de sensibilidad corregido por crossover (B) y análisis de subgrupos (C)[24].*

En el momento del análisis final, un 13,1% y un 23,9% de los pacientes de apalutamida y placebo, respectivamente, habían iniciado tratamiento con quimioterapia citotóxica, resultando en una reducción del riesgo del 53%. Además, apalutamida prolongó la mediana de tiempo a progresión de PSA comparado con placebo (NA vs 12,9 meses) y también retrasó el desarrollo de resistencia a la castración, todos ellos objetivos clínicamente relevantes (**Figura 7**).

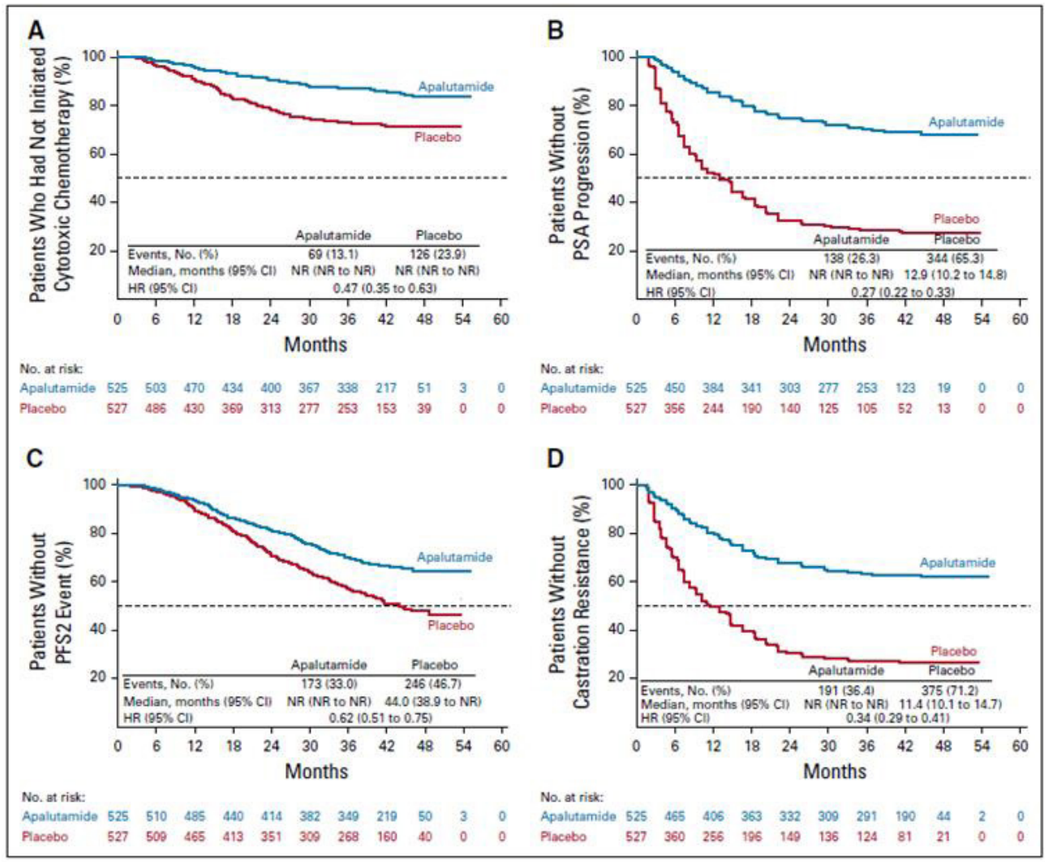


Figura 7. *Kaplan-Meier de inicio de tratamiento con quimioterapia citotóxica (A), tiempo a la progresión por PSA (B), PFS2 (C) y tiempo a la resistencia a la castración (D)[24].*

Seguridad

El perfil de seguridad sigue siendo consistente con el primer análisis y no se ve un efecto acumulativo de toxicidad pese a que el brazo de apalutamida está más tiempo en seguimiento que el brazo control[27]. La tasa total de efectos adversos tras 44 meses de seguimiento (97,6% de sujetos del grupo APA y el 96,8% del grupo control) fue similar en ambos brazos del ensayo. De la misma forma, no hubo diferencias importantes en los efectos adversos grado 3 ó 4 (49,9% de pacientes en el grupo APA y 41,7% del grupo control) ni en los eventos adversos serios (29,2% vs 21,8% respectivamente). La tasa de discontinuación por efectos adversos fue del 11,8% en el grupo de apalutamida y del 5,7% en el grupo control. 20 pacientes (3,8%) murieron como resultado de un evento adverso en el grupo de apalutamida respecto a 17 pacientes (3,2%) en el grupo control.

El efecto adverso más frecuente en el grupo de apalutamida fue la erupción cutántea (29,2% vs 9,3%), con un 6,3% de erupción cutánea de grado 3 o superior. Otros eventos adversos frecuentes son aquellos que ya se conocían con apalutamida en estudios previos: caídas (9,4% vs 7%), fracturas (10,3% vs 4,9%), enfermedad cardíaca isquémica (5,9% vs 2,1%) y convulsiones (0,6% vs 0,4%). Los eventos adversos más frecuentes grado ≥3 fueron también fracturas (3.4% vs 0,8%), caídas (1,3% vs 0,9%) y enfermedad cardíaca isquémica (3,1% vs 0,8%). Hay que tener en cuenta en el perfil de seguridad que la duración de tratamiento y el seguimiento en el brazo de apalutamida son superiores al del brazo control. Cuando se hace un análisis de la incidencia acumulativa de efectos adversos ajustado al tiempo de exposición, no se observan diferencias significativas en la aparición de los efectos adversos de interés, a excepción de la erupción cutánea que suele aparecer en los tres primeros meses y no hay toxicidad acumulada con el tiempo de exposición. (**Tabla 3 y figura 7**).

Category	(n = 524)		(n = 527)		(n = 208)	
Median treatment duration, months (range)[a]	39.3 (0-55.7)		20.2 (0.1-37.0)		15.4 (0.6-18.2)	
Total exposure, patient-years	1,358.9		793.3		243.6	
TEAEs by group term, event (event rate/100 patient-years of exposure)[b]	All grades[c]	Grade 3-4[c]	All grades	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4
Any TEAE of interest	543 (40.0)	103 (7.6)	178 (22.4)	21 (2.7)	102 (41.9)	16 (6.5)
Skin rash[d]	331 (24.4)	40 (2.9)	66 (8.3)	5 (0.6)	44 (18.1)	8 (3.3)
Fracture[e]	83 (6.1)	21 (1.5)	33 (4.2)	4 (0.5)	5 (2.1)	0
Fall	63 (4.6)	9 (0.7)	54 (6.8)	5 (0.6)	14 (5.7)	0
Ischemic heart disease[f]	45 (3.3)	21 (1.5)	13 (1.6)	5 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)
Ischemic cerebrovascular disorders[g]	18 (1.3)	11 (0.8)	10 (1.3)	2 (0.3)	7 (2.9)	7 (2.8)
Seizure[h]	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)	0	0	0

Tabla 3. *Tasas de EARTs de interés ajustadas por exposición en la población de seguridad (n=1.051)[24]. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24.*

El tratamiento se mantuvo en todos los pacientes hasta la progresión radiológica o clínica de la enfermedad, intolerancia o toxicidad inaceptable, lo que ocurriese de forma más precoz.

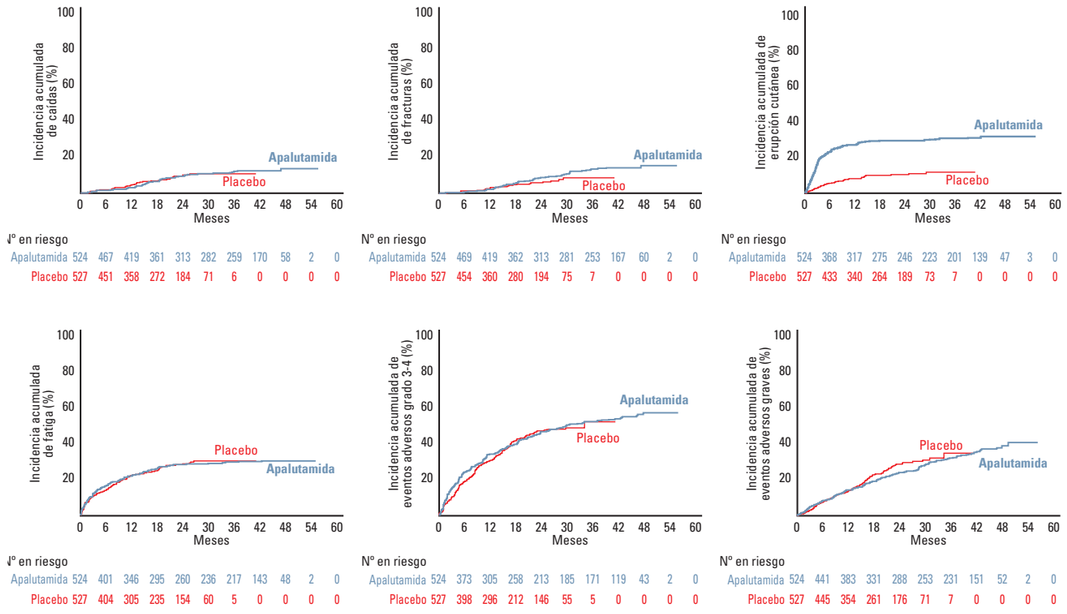


Figura 7. *Incidencia acumulada de efectos adversos[32].*

3. Análisis de calidad de vida (Agarwal. Lancet Oncology 2019)[30]

Los pacientes incluidos en el ensayo TITAN eran mayoritariamente asintomáticos, evidenciado por las puntuaciones obtenidas en las escalas (BPI-SF) dolor, (BFI) fatiga y (FACT-P) síntomas relacionados con el CP en el momento basal, previo al inicio del tratamiento. Más específicamente, un 76% de los pacientes tenía dolor leve o ningún dolor y un 75% presentaba fatiga leve o ninguna fatiga.

Disponemos de datos de un análisis de los resultados percibidos por los pacientes (PROS), objetivo exploratorio del estudio[30]. En concreto se evaluó BPI-SF, BFI y FACT-P y Calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D-5L).

Durante el tratamiento, no se objetivaron diferencias significativas en intensidad ni interferencia del dolor entre ambos grupos. La gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio TITAN eran asintomáticos para dolor y con la adición de apalutamida a la TPA se mantuvieron estables. Por su parte, los pacientes que presentaban dolor leve se mantuvieron estables o mejoraron mientras que la mayoría de los pacientes con dolor basal moderado o severo mejoraron al menos un punto.

De manera similar, la adición de apalutamida a la TPA no aumentó la intensidad ni la interferencia de la fatiga, medido con la escala BFI. La mayoría de los pacientes sin fatiga basal se mantuvieron estables, aquellos con fatiga leve se mantuvieron estables o mejoraron mientras que la mayoría de los pacientes con fatiga basal moderada o severa mejoraron al menos un punto.

Los cambios desde el inicio del tratamiento en las escalas FACT-P y EQ-5D-5L fueron similares en ambos grupos, lo cual indica que la adición de apalutamida a la TPA frente a tratamientos de TPA, no resulta en un deterioro en la Calidad de vida relacionada con la salud (HR-QOL) global, además de mejorar la OS de manera significativa (**Figura 8**).

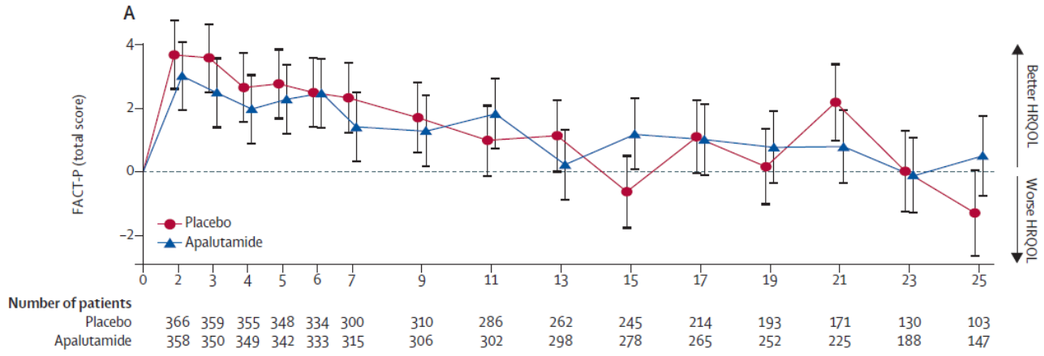


Figura 8. *Cambios en la escala FACT-P (puntuación total) desde el inicio del estudio[22]*

Recientemente, en ASCO 2021, se han presentado datos actualizados a largo plazo de los patient-related outcomes del estudio[56]. En el análisis, con casi 4 años de seguimiento para supervivencia, se concluye que el beneficio adicional que aporta apalutamida al TPA se alcanza sin detrimento de la calidad de vida del paciente; de manera consistente en todos los parámetros medidos y grupos de edad.

Así mismo, se realizó un análisis post-hoc para evaluar la tolerabilidad del tratamiento basado en las respuestas al ítem GP5 de la escala FACT-P "Me molestan los efectos secundarios del tratamiento". El porcentaje de pacientes que respondió "nada en absoluto" fue similar en ambos brazos de tratamiento. Este resultado apoya la observación de que el tratamiento con apalutamida fue bien tolerado, preservándose la calidad de vida[30].

4. Otros análisis del estudio TITAN

4.1. Aberraciones del Receptor Androgénico[31]

En el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) 2019, se presentó un análisis de biomarcadores con los objetivos de 1) evaluar si se producen cambios desde el momento basal hasta el final de tratamiento en biomarcadores de resistencia en CP y 2) determinar si la presencia de dichos biomarcadores de resistencia afecta a los resultados en salud de los pacientes[31].

Se recogieron muestras de un subgrupo de pacientes en el momento basal y en el final de tratamiento (rPFS o discontinuación del tratamiento por cualquier causa, lo que primero ocurriera) y se evaluaron biomarcadores que confieren resistencia al tratamiento con terapias hormonales: DNA tumoral circulante (ctDNA), ampli-

ficaciones del receptor androgénico (AR), mutaciones en el dominio de unión a ligando del AR y mRNA de la variante 7 del receptor androgénico (ARv7).

La frecuencia de aberraciones en el AR (amplificaciones, mutaciones y presencia de ARv7) detectadas tras el final de tratamiento fue significativamente menor con apalutamida + TPA comparado con el grupo que recibió TPA solo. Además, los pacientes con ctDNA detectable o aberraciones del AR en el final de tratamiento mostraron una OS y PFS2 significativamente más corta comparado con los pacientes que no lo presentaban. Estos resultados sugieren que el tratamiento temprano de apalutamida + TPA proporciona beneficios a largo plazo vs TPA en monoterapia sin incrementar la adquisición de aberraciones del AR[31].

4.2. Análisis post-hoc de PFS2 en función de la primera terapia subsiguiente[32]

PFS2 es una variable que se define como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad determinada por el investigador (bioquímica, radiológica, sintomática o cualquier combinación de estas) durante el primer tratamiento subsiguiente al del estudio, o muerte por cualquier causa. En un análisis post-hoc, se ha evaluado si la elección de la primera terapia subsiguiente (terapia hormonal o taxano) tiene un impacto en el beneficio de PFS2 mostrado por apalutamida +TPA.

En el momento del análisis, 277 pacientes (87 del brazo de apalutamida y 190 del brazo placebo) habían recibido una terapia subsiguiente para su CP. De ellos, 86 habían recibido una terapia hormonal (enzalutamida, abiraterona más prednisona) y 99 un taxano (docetaxel o cabazitaxel) como primera terapia subsiguiente. El grupo de taxano presentaba una mayor proporción de pacientes de alto volumen, pacientes con >10 metástasis óseas y una menor proporción de pacientes que había recibido docetaxel previo. Independientemente de la terapia subsiguiente, la PFS2 fue significativamente más larga para el brazo de apalutamida vs placebo (HR 0,66 [95% CI 0,50-0,87], *p*= 0,0026).

En ambos grupos (taxano o terapia hormonal), los pacientes que recibieron apalutamida como primera opción de tratamiento frente a placebo presentaron un aumento significativo en la PFS2, con una magnitud de beneficio muy similar (terapia hormonal: HR 0,68 [95% CI 0,48-0,97], *p*=0,0326; taxano: HR 0,63 [95%CI 0,46-0,88], *p*=0,0062).

4.3. Análisis de la cinética del PSA[33]

En el Congreso Americano de Oncología (ASCO 2020) se presentó un análisis post-hoc sobre cinética del PSA en pacientes tratados con apalutamida.[33] En concreto se evaluó el porcentaje de pacientes cuyo PSA se redujo a la mitad del valor basal (PSA50), al 90% (PSA90) y por debajo de 0,2ng/mL.

En este análisis se observó que apalutamida produce rápidos descensos en el PSA que se mantienen a lo largo del tiempo. De hecho, la mediana de tiempo hasta PSA50 fue de un mes y la mediana hasta PSA90 y PSA ≤ 0,2 ng/mL fue de 1,9 meses. Así mismo, el tiempo a nadir de PSA fue de 5,55 meses. De forma global, el 90%, 72% y 67% de los pacientes tratados con apalutamida alcanzaron respuestas de PSA50, PSA90 y ≤ 0,2 ng/mL, respectivamente. Además, la respuesta de PSA se asoció con un menor riesgo de progresión radiológica (*p*<0,0001). Respecto a la tasa de respuesta por PSA a los 6 meses, también se asoció con mejoras en la rPFS. En concreto, los pacientes con respuestas de PSA <50% mostraron una mediana de 18,3 meses frente a 28,7 meses y mediana de rPFS no alcanzada (NA) en los pacientes con respuestas de PSA 50-90% y ≥90%, respectivamente (**Figura 9**)[33].

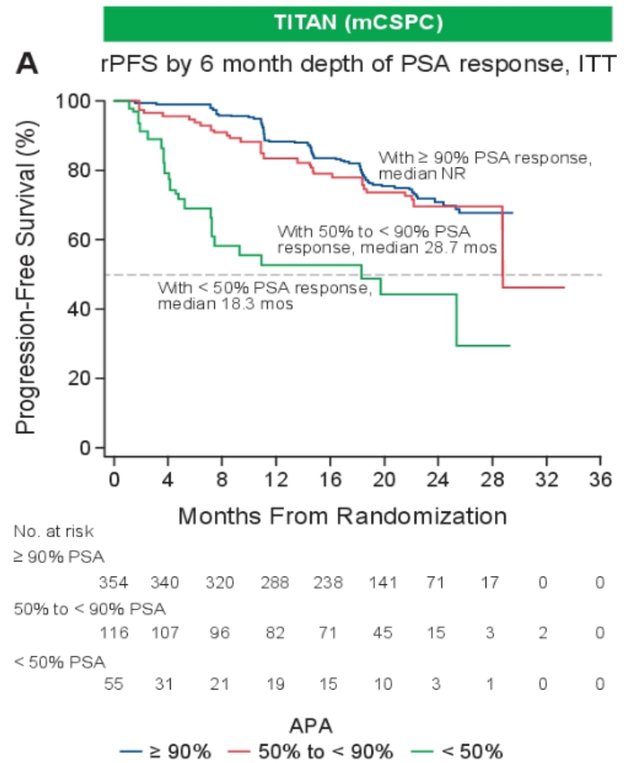


Figura 9. *rPFS según tasa de respuesta de PSA a los 6 meses, ITT*[33]

DISCUSIÓN

La presencia de metástasis en el CP tiene una importancia capital, puesto que determina que la enfermedad está diseminada y elimina la posibilidad de curación para estos pacientes. Este grupo de pacientes con metástasis es, a su vez, muy heterogéneo, y el pronóstico varía en función del número y localización de las metástasis, así como de la presencia de metástasis al diagnóstico o su aparición durante el seguimiento de un tumor inicialmente localizado[7,8].

El tratamiento del CP metastásico ha tenido en la TPA su piedra angular durante décadas. Sin embargo, en los últimos cinco años ha aparecido evidencia científica que avala la combinación del TPA con otras moléculas, y el tratamiento con TPA ha dejado de ser el estándar de tratamiento excepto en pacientes que no toleren otros tratamientos[34].

En ese sentido, son destacables, los resultados a largo plazo en el estudio TITAN cuyo análisis final de OS, demuestra un beneficio consistente en todos los subgrupos pese al efecto del crossover en el brazo placebo[27] También ha demostrado prolongar el tiempo hasta la instauración de quimioterapia citotóxica, pero sin impedir la administración de dicho tratamiento; de hecho, docetaxel fue la molécula más utilizada en la siguiente línea de tratamiento en ambos grupos del estudio TITAN[27]. Estos resultados juntos con los obtenidos del análisis de la PFS2 (objetivo exploratorio del estudio TITAN) enfatizan el beneficio de una instauración precoz de un tratamiento hormonal de segunda generación en el momento del inicio de la TPA para CPHSm y antes de la progresión a CPRC.

La eficacia de apalutamida se observa desde el inicio del tratamiento, alcanzando los pacientes el PSA nadir en menos de 6 meses de mediana, y la PSA50 en una mediana de un mes. Además, dos tercios de los pacientes alcanzaron niveles indetectables de PSA (<0,2ng/mL) en una mediana de tiempo inferior a dos meses[33].

El perfil de toxicidad de apalutamida se ha demostrado similar al observado en otros estudios con este fármaco, pero con menos diferencias entre los brazos del estudio, probablemente por el estadio hormonosensible de la enfermedad, en la que la TPA supone un nuevo tratamiento para los pacientes, que puede conllevar sus propios eventos adversos, a diferencia de lo que ocurría en el contexto de CPRC no metastásico[17,35].

Este perfil de tolerabilidad aceptable se traduce, junto a los buenos resultados en eficacia, en que las mediciones de calidad de vida con apalutamida permanecen sin cambios a lo largo del tratamiento, lo que tiene una importancia capital en un estudio en que la mayoría de pacientes incluidos fueron asintomáticos; además, en el caso de pacientes sintomáticos al inicio del estudio (fundamentalmente a expensas de una fatiga sustancial), la tendencia fue a la mejoría de la misma con el tratamiento[30].

La evidencia generada por estudio TITAN ya desde el 2019 ha tenido como consecuencia la inclusión de apalutamida como opción de tratamiento en CPHSm en la gran mayoría de las guías clínicas de CP como EAU, AUA, NCCN y ESMO, en todas ellas con un grado de recomendación alta[12,36–38].

Existen, no obstante, otras moléculas que han demostrado eficacia en este estadio de la enfermedad, incluyendo quimioterapias citotóxicas, inhibidores de la síntesis de andrógenos, y otros antiandrógenos. Así, docetaxel, acetato de abiraterona, apalutamida y enzalutamida están aprobados por la FDA y EMA en el momento actual. En este estadio de la enfermedad, la radioterapia juega un papel clave:

• Tratamiento Radioterápico:

Es de destacar el papel emergente de los tratamientos locales en el control sistémico de la enfermedad y el beneficio en supervivencia. De este modo, el Brazo H de STAMPEDE demostró un aumento de OS en los pacientes CPHSm de bajo volumen que recibían radioterapia prostática junto al *standart of care*, que en el momento del estudio era bloqueo androgénico asociado o no a docetaxel, con un HR de 0,68 (CI 0,52-090) P=0,007, lo que supone una reducción del riesgo de muerte del 32%, con una Supervivencia Global estimada a 3 años del 81% frente al 73% en aquellos pacientes que no recibieron radioterapia prostática[39,40]. Con estos datos, añadir radioterapia junto al tratamiento sistémico en estos pacientes no sólo es una opción a tener muy presente sino que en pacientes de bajo volumen que nunca han recibido tratamiento sobre el tumor primario habría que justificar cual es el motivo por el que no se asocia tratamiento local al *standart of care*, que a día de hoy es bloqueo androgénico y fármacos inhibidores del receptor androgénico, como lo es apalutamida. Por otro lado, diversos estudios están explorando la asociación de SBRT sobre las metástasis junto al mejor tratamiento sistémico. Los únicos datos disponibles a día de hoy son los del estudio pantumoral SABR-COMET, que incluía un 16% de pacientes de cáncer de próstata, y que demostró un beneficio en supervivencia mayor a 1 año al asociar SBRT al tratamiento sistémico estándar[41].

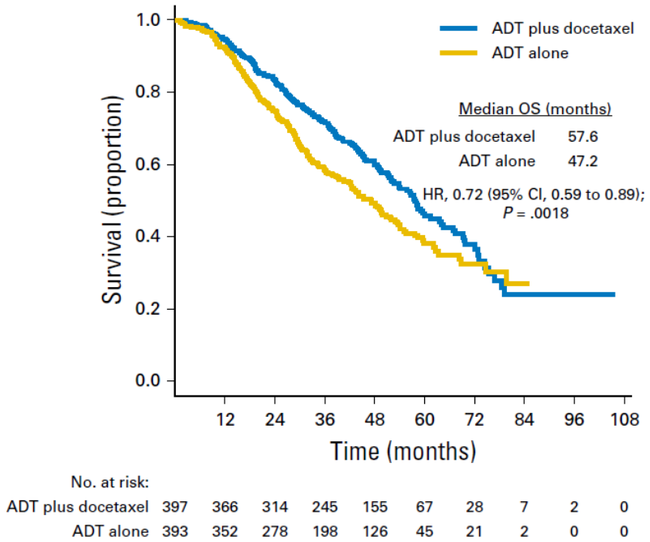
Recientemente, en ASCO 2021, se han presentado los resultados de un análisis intermedio del estudio AASUR (Ensayo fase II sobre la combinación de apalutamida + acetato de abiraterona + prednisona + SBRT en pacientes con cáncer de próstata N0 de alto riesgo). Los resultados de supervivencia libre de fallo bioquímico a los 3 años fueron satisfactorios con un perfil de toxicidad consistente con los datos ya conocidos de RT e inhibidores del receptor androgénico[57].

• Docetaxel:

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables, disminuyendo la tubulina libre y estimulando la apoptosis celular. Tiene indicación en CPRC metastásico y, a raíz de los resultados del estudio CHAARTED y STAMPEDE, también está indicado en CPHSm[13,14,42,43]. Aquí presentamos los resultados del estudio CHAARTED (que responde a las siglas Chemohormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer). El estudio CHAARTED es un ensayo clínico aleatorizado y abierto que evaluó la eficacia de la adición de docetaxel al tratamiento con TPA en pacientes con CPHSm, tanto de nuevo diagnóstico o en progresión tras el tratamiento de la enfermedad localizada[42].

Establecieron, para sus análisis, el concepto de alto volumen metastásico (definido como presencia de metástasis viscerales o bien presencia de un número de metástasis óseas de cuatro o superior con, al menos, una de la metástasis situada fuera del eje columna-pelvis) en contraposición a los pacientes de bajo volumen que no cumplían este criterio[42]. La clasificación de alto volumen metastásico, como representación de una gran carga de enfermedad que acarrea un peor pronóstico, ha sido posteriormente adoptada en estudios posteriores de otras moléculas.

En el estudio CHAARTED se objetivó un beneficio en OS de los pacientes tratados con docetaxel más TPA respecto al grupo de tratamiento con TPA. Con un seguimiento de 53,7 meses, la mediana de OS de los pacientes con docetaxel fue de 57,6 meses, comparando con los 47,2 meses del brazo control (HR 0,72; IC95% 0,59-0,89, *p*=0,0018). Sin embargo, observando el análisis estratificado por volumen tumoral, se comprobó que el beneficio era más acusado en el grupo de alto volumen tumoral (HR 0,63; IC95% 0,50-0,79, *p*<0,001) pero que el grupo de bajo volumen tumoral no se beneficiaba del tratamiento con docetaxel (**Figura 10**)[42]. Además, se observó que docetaxel prolongaba significativamente el tiempo hasta la resistencia a la castración y a la progresión clínica[13]. El perfil de toxicidad de docetaxel es similar al observado en el estadio CPRC metastásico de la enfermedad, e incluye la fatiga, la neuropatía periférica y la toxicidad hematológica como principales problemas.



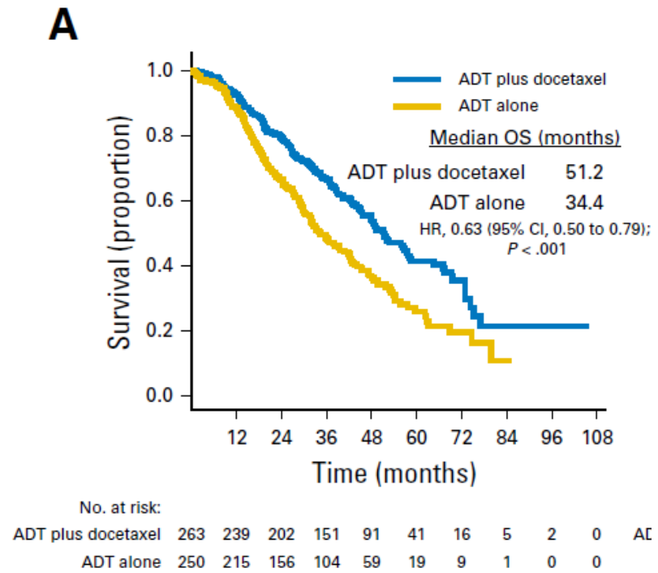


Figura 10. *Curvas de supervivencia global en el total de pacientes (izquierda) y en el grupo de alto volumen (derecha) del estudio CHAARTED[39].*

Al estudio CHAARTED hay que añadir otros dos estudios. Por una parte, el estudio GETUG-AFU-15 (previo a CHAARTED) fue negativo para demostrar un aumento de OS de la combinación de docetaxel más TPA vs solo TPA[44]. Un análisis post-hoc teniendo en cuenta las poblaciones de alto y bajo volumen según la definición CHAARTED, arrojó resultados coincidentes acerca de la no efectividad de docetaxel + TPA en bajo volumen tumoral, ya que el 75% de pacientes del estudio GETUG eran de bajo volumen[45] (**Figura 11**).

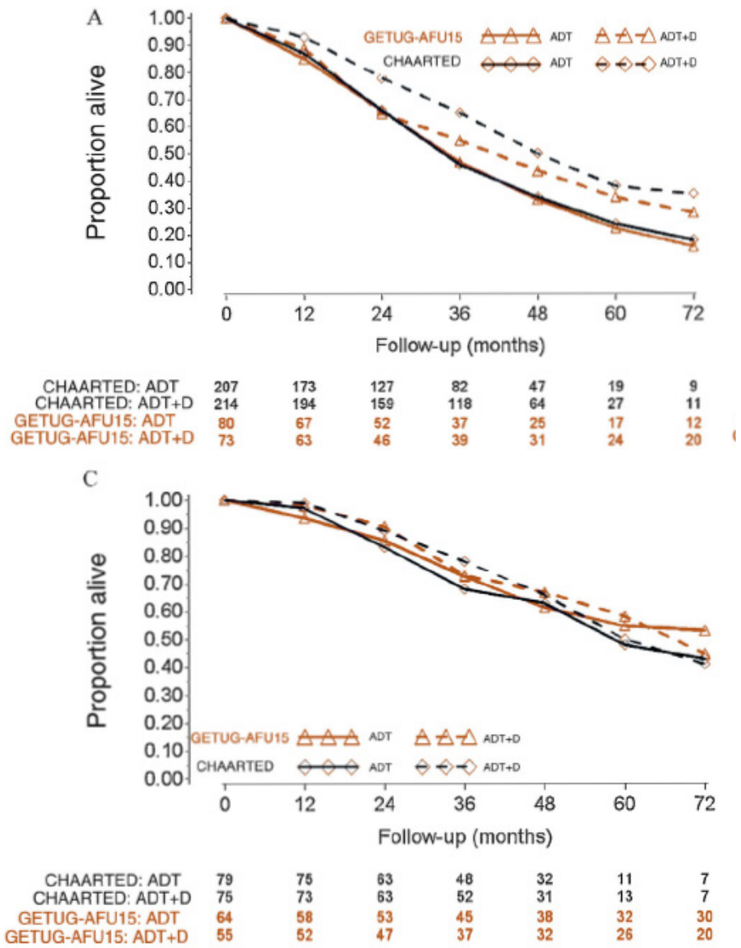


Figura 11. *Análisis post-hoc de Supervivencia global del estudio GETUG-AFU-15 en (A) pacientes con alto volumen de novo (C) y pacientes con bajo volumen tumoral de novo. Se obtuvo una diferencia significativa entre el efecto en alto [HR 0,68 95%CI(0,56-0,82)] vs bajo volumen [HR 1,03 95%CI(0,77-1,38)] (p=0.017)*[45].

El brazo C del estudio STAMPEDE estudió también la combinación de docetaxel y TPA vs solo TPA, pero incluyó un perfil muy heterogéneo de pacientes, incluso sin metástasis. El estudio fue positivo gracias al beneficio de la población metastásica[14]. Un análisis post-hoc de este estudio analizó el efecto de la combinación de docetaxel con TPA sobre la población metastásica de alta y baja carga incluida. El análisis de OS no resultó significativo[43], no estando el estudio potenciado para un análisis de este tipo. En este sentido, la ausencia de poder estadístico para demostrar un beneficio en la población de bajo volumen, no debe ser interpretada en ningún caso como la prueba de ausencia de tal beneficio, a lo que hay que sumar la naturaleza post-hoc del análisis, con población no estratificada y el bajo número de pacientes seleccionados (**Figura 12**).

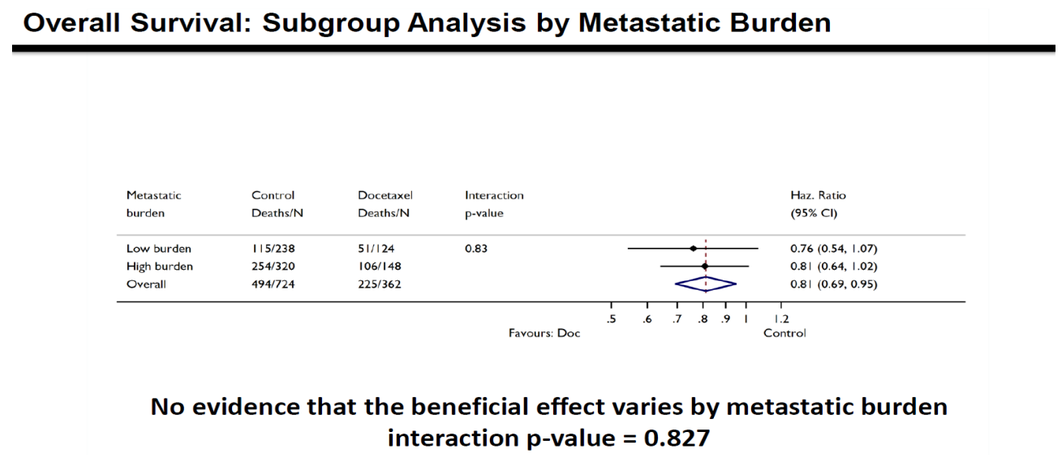


Figura 12. *Análisis post-hoc de STAMPEDE en la población metastásica de alta y baja carga (extraído de presentación oral realizada por Nick James en el congreso anual ESMO 2019 en Barcelona).*

• Acetato de abiraterona

Es un inhibidor de la síntesis de andrógenos a través de la inhibición del CYP17, complejo clave en la síntesis de testosterona a partir del colesterol. Abiraterona estaba aprobado también en el contexto del CPRC metastásico, previo o posterior al tratamiento quimioterápico, y se aprobó para el tratamiento del CPHSm gracias a los resultados del estudio LATITUDE, apoyado por los resultados obtenidos del brazo G del STAMPEDE[15,16,46,47].

El estudio LATITUDE, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia de abiraterona más prednisona con TPA en CPHSm de nuevo diagnóstico y alto riesgo, definiendo alto riesgo con la presencia de, al menos, dos de las siguientes tres características: Gleason ≥ 8, presencia de tres o más metástasis óseas y presencia de metástasis viscerales[16]. Así, mientras los pacientes incluidos en el estudio CHAARTED abarcaban todo el espectro del CPHSm, el estudio LATITUDE se centró en aquellos pacientes de peor pronóstico, con un patrón de enfermedad más agresivo[16].

En el estudio LATITUDE se objetivó, con un seguimiento de 51,8 meses, una reducción en el riesgo de muerte del 34% (HR 0,66; IC95% 0,56-0,78, *p*<0,0001), con una mediana de OS de 53,3 meses en el grupo de abiraterona respecto a 36,5 meses en el grupo control. Además, demostró una mejoría significativa en el objetivo co-primario de rPFS (HR 0,47; IC95% 0,39-0,55, *p*<0,001) y en todos los objetivos secundarios y exploratorios (**Figura 13**)[16]. Respecto a la tolerabilidad del tratamiento, se describieron el mismo tipo de eventos adversos que había sido notificados previamente en los estudios de CPRCm, a pesar de que en este estudio se disminuyó la dosis de prednisona a 5mg diarios[16].

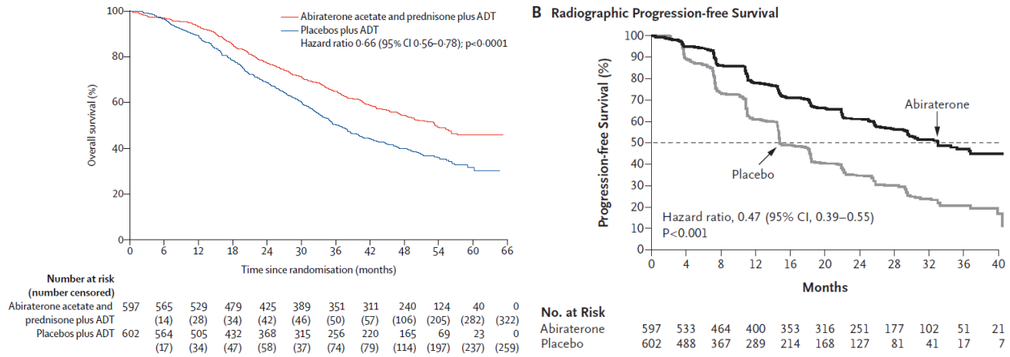


Figura 13. *Curvas de supervivencia global (izquierda) y supervivencia libre de progresión radiológica (derecha) del estudio LATITUDE[15,46].*

Por último, en ASCO 2021 se han presentado resultados del estudio PEACE-1 (Estudio fase III en pacientes de novo hormonosensibles donde se evalúa el valor que aporta la adicción de abiraterona y/o RT al tratamiento estándar)[58]. Los datos presentados demuestran un incremento de aproximadamente 2,5 años en supervivencia libre de progresión radiológica al añadir abiraterona a la rama de tratamiento estándar (TPA +/- docetaxel). Los datos de supervivencia global y el resultado de la adicción de RT son aún inmaduros.

• Enzalutamida

Enzalutamida es un antiandrógeno de segunda generación, de estructura molecular muy similar a apalutamida, y que está aprobado para el tratamiento del CPRC, tanto metastásico como no metastásico. Este fármaco también ha presentado datos de eficacia en CPHSm a lo largo de 2019 a través de dos estudios, un estudio de compañía cuyo objetivo principal fue la rPFS (ARCHES) y un estudio académico con la OS como objetivo primario (ENZAMET)[18,19].

El estudio ARCHES es un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que evalúa el efecto de enzalutamida añadido a TPA para retrasar la progresión radiológica en pacientes con CPHSm, independientemente del volumen metastásico o el momento de aparición de las metástasis; además, incluyó tanto pacientes sin tratamiento sistémico previo como pacientes ya tratados con docetaxel[19]. Con un seguimiento de 14,4 meses, enzalutamida demostró una reducción del riesgo de progresión radiológica o muerte del 61% (HR 0,39; IC95% 0,30-0,50, *p*<0,001); esta mejoría se mantuvo independientemente del volumen de la enfermedad y del tratamiento previo con docetaxel. Asimismo, presentó una mejoría estadísticamente significativa en los objetivos secundarios relacionados con el PSA, el tiempo hasta una nueva terapia antineoplásica y hasta el primer evento relacionado con el esqueleto[19]. Sin embargo, no mostró beneficio en OS (**Figura 14**) ni en los objetivos relacionados con la calidad de vida (tiempo a progresión de dolor, a empeoramiento de síntomas urinarios o a deterioro de la calidad de vida)[18].

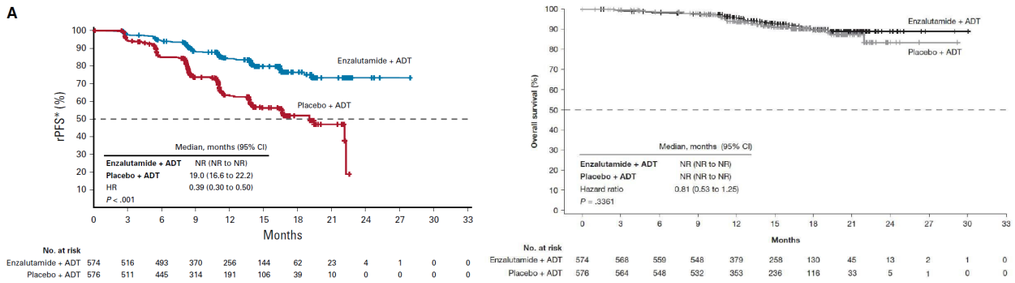


Figura 14. *Curvas de supervivencia libre de progresión radiológica (izquierda) y de supervivencia global (derecha) del estudio ARCHES[18].*

El estudio ENZAMET es un ensayo clínico aleatorizado y abierto que evalúa el efecto sobre la OS de enzalutamida añadido a TPA respecto a TPA más un antiandrógeno no esteroideo de primera generación (bicalutamida, flutamida, nilutamida)[20]. En el primer análisis, con un seguimiento de 34 meses, se objetivó una reducción del riesgo de muerte del 33% (**Figura 15**) en el grupo de enzalutamida más TPA respecto al grupo control (HR 0,67; IC95% 0,52-0,86, *p*=0,002).

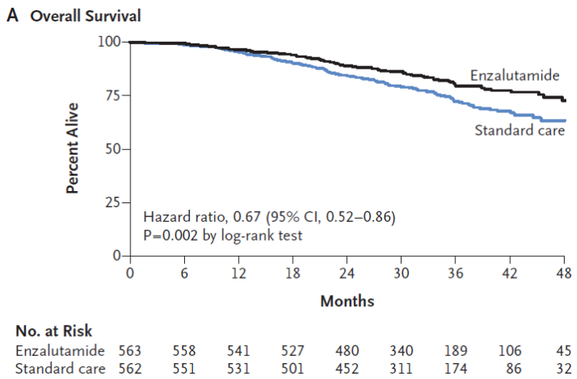


Figura 15. *Curva de supervivencia global del estudio ENZAMET[18].*

El perfil de toxicidad de enzalutamida fue similar al visto en los estudios de CPRC, con la fatiga, la hipertensión, los efectos neurocognitivos, y las caídas y fracturas como efectos adversos más frecuentes y destacables[18,19,48-50]. Además, se observa un incremento de los eventos adversos hematológicos en ambos brazos de tratamiento, probablemente asociado al tratamiento concomitante de algunos pacientes con docetaxel[19].

Aunque el diseño de los distintos ensayos clínicos presenta algunas similitudes, también existen diferencias metodológicas (**Tabla 4**):

- Todos los estudios son aleatorizados, pero sólo LATITUDE, ARCHES y TITAN son estudios doble ciego. El hecho de que tanto el investigador como el paciente sean conscientes del grupo de tratamiento asignado puede provocar sesgos a la hora de interpretar ciertas variables que presentan un componente subjetivo en

su definición, como la supervivencia libre de progresión clínica de ENZAMET, o muchos de los ítems referentes a la calidad de vida.

- Los ensayos TITAN y LATITUDE, son los únicos con un doble objetivo dual (OS/rPFS). CHAARTED y ENZAMET evaluaron la OS como objetivo principal, mientras que en ARCHES este fue un objetivo secundario.

- Otra de las diferencias se refiere a las poblaciones incluidas. Mientras LATITUDE sólo incluyó pacientes con CP metástasico de nuevo diagnóstico y de alto riesgo, el resto de los estudios incluyó pacientes *all comers*, sin importar el momento del diagnóstico, la carga tumoral o los tratamientos previos recibidos.

- TITAN, ha demostrado un beneficio en OS y rPFS en una población amplia de pacientes con CPHSm, con resultados concluyentes en todos los subgrupos en su análisis final tras 44 meses de mediana de seguimiento. Si bien ARCHES demostró un retraso en el riesgo de progresión radiológica o muerte, los resultados para OS son negativos e inmaduros y el cruce prematuro de pacientes al brazo activo, podría limitar la interpretación de los resultados. Por otro lado, ENZAMET no reporta datos de rPFS sino de supervivencia libre de progresión clínica. Este objetivo se definió como tiempo desde la aleatorización hasta progresión clínica (por imagen, síntomas, signos o cambios en terapia) o muerte y no coincide exactamente con las definiciones de rPFS utilizadas en el resto de los ensayos, lo cual dificulta las comparaciones.

	GETUG-AFU 15	CHAARTED	STAMPEDE	LATITUDE	ARCHES	EN-ZAMET	TITAN
Fármaco en estudio	Docetaxel	Docetaxel	Docetaxel Ác. zoledrónico Abiraterona Radioterapia	Abiraterona	Enzalut-amida	Enzalut-amida	Apalutamida
Diseño	Abierto	Abierto	Abierto	Doble ciego	Doble ciego	Abierto	Doble ciego
Criterios inclusión	CPHSm	CPHSm	HS alto riesgo, localmente avanzado o CPHSm	CPHSm de novo y de alto riesgo	CPHSm	CPHSm	CPHSm
Compara-dor	TPA	TPA	TPA	TPA + pla-cebo	TPA + pla-cebo	TPA + NSAA*	TPA + placebo
Docetaxel previo	NA	NA	NO	NO	SI	SI y Con-currente	SI
Objetivo 1º	OS	OS	OS	OS y rPFS	rPFS	OS	OS y rPFS
Objetivos secundari-os clave	PFS clínica PFS bio-química o clínica	Tiempo a: - CPRC - Progresión clínica PSA <0,2ng/mL 6 meses PSA <0,2 ng/mL 12 meses	Eventos es-queléticos PFS HR-QOL	Tiempo a: - Progresión del dolor - Eventos es-queléticos - Inicio QT - Terapia subsigui-ente - Progresión PSA	Tiempo a progresión PSA	PFS-PSA PFS-clíni-ca** Seguri-dad HR-QOL	Tiempo a: - QT citotóxica - Progresión del dolor - Uso opiáceos crónicos - Eventos es-queléticos
Objetivos explorato-rios clave				PFS2 HR-QOL		Biomar-cadores	Tiempo a pro-gresion por PSA PFS2 Biomarcadores HR-QOL
TAC y GGO	Cada 3 meses	CPRC o cuando clíni-camente indi-cado	No por proto-colo	Cada 4 meses	Semana 13, cada 12 semanas	Pro-gresión PSA y fin de trata-miento	Ciclo 3, Ciclo 5, cada 4 ciclos
PSA	Cada 3 semanas hasta C6, luego cada 3 meses	Cada ciclo hasta C6, luego cada 3 meses	Cada 6 sema-nas hasta mes 6, cada 12 se-manas hasta 2 años. Posterior-mente cada 6 meses	Cada mes hasta C13, luego cada 2 ciclos hasta fin de trata-miento	Semanas 1, 5 y 13 Cada 12 semanas	Cada 12 semanas	Cada ciclo (hasta C13), luego cada 2 ciclos hasta fin tratamiento
Examen físico (Incluye AES)	Cada 3 semanas hasta C6, luego cada 3 meses	Cada ciclo hasta C6, luego cada 3 meses	Cada 6 semanas hasta mes 6, luego cada 12 semanas hasta 2 años. Posterior-mente cada 6 meses	Cada mes hasta C13, luego cada 2 ciclos hasta fin de trata-miento	Semana 13, cada 12 semanas	Cada 12 semanas	Cada ciclo (hasta C13), luego cada 2 ciclos hasta fin tratamiento

Tabla 4. *Diseño y características principales de los estudios fase III en CPHSm*
* NSAA: bicalutamida, flutamida o nilutamida
** PFS-clínica: basado en imagen, síntomas, signos o cambios en terapia

También existen diferencias en cuanto a la frecuencia de la exploración física de los pacientes (Tabla 4) y, por tanto, monitorización de PSA y seguridad. En TITAN (de manera similar al LATITUDE), el seguimiento de los pacientes durante el primer año se realizaba en cada ciclo (cada mes) y posteriormente cada dos ciclos. Por su parte, en los ensayos ENZAMET y ARCHES el seguimiento de los pacientes se realizaba cada 12 semanas. Estas diferencias en el seguimiento, unidas a las diferencias en las poblaciones incluidas podrían explicar las diferencias en el porcentaje de efectos adversos reportadas en los estudios. De esta manera, mientras en LATITUDE y TITAN el porcentaje de eventos adversos grado≥3 en el brazo de TPA fue de 50% y 40,8%, respectivamente, en ARCHES fue de 25,6% y en ENZAMET del 43%, si bien aproximadamente la mitad de la población recibió docetaxel concomitante lo cual pudo aumentar la toxicidad en este último estudio.

A día de hoy, no existe ninguna comparativa directa entre las distintas alternativas terapéuticas en el contexto CPHSm si bien, se han publicado recientemente varias comparaciones indirectas:

- Una revisión sistemática y metaanálisis en red de 13 estudios con aproximación frecuentista, mostró que, comparado con docetaxel, ningún tratamiento era superior en términos de OS. Sin embargo, abiraterona, enzalutamida y apalutamida demostraron de manera estadísticamente significativa una menor ratio de progresión de la enfermedad. Además, enzalutamida y apalutamida mostraron una menor tasa de efectos adversos de alto grado vs docetaxel. En concreto, apalutamida mostró una reducción del 56% en el riesgo de presentar efectos adversos de alto grado, de manera estadísticamente significativa[51].

- Otra revisión sistemática y metaanálisis en red, en este caso con aproximación bayesiana, objetivó que todos los tratamientos en combinación con TPA fueron superiores a TPA en monoterapia. No se observaron diferencias significativas en OS entre las distintas combinaciones de tratamiento si bien enzalutamida + TPA mostró el hazard ratio absoluto más bajo y una probabilidad estimada del 76,9% de ser el tratamiento preferido para prolongar OS. Sin embargo, este metaanálisis no incluyó los resultados del ensayo ARCHES y excluyó aproximadamente el 50% de la población del ensayo ENZAMET por haber recibido docetaxel concomitante, lo cual ha podido introducir sesgos en los resultados. Por otro lado, el brazo comparador del ensayo ENZAMET es diferente al de resto de ensayos incluidos en este meta-análisis[52].

- Recientemente se ha publicado un metaanálisis bayesiano de 7 ensayos y más de 7.000 pacientes comparando 6 alternativas terapéuticas en términos de OS, rPFS y eventos adversos[53]. En relación con la mejora significativa de OS y ordenado de mayor a menor beneficio, los tratamientos más efectivos fueron abiraterona, apalutamida y docetaxel. En cuanto a rPFS, los tratamientos más efectivos en rPFS fueron de mayor a menor enzalutamida, apalutamida, abiraterona y docetaxel. Los eventos adversos graves se incrementaron sustancialmente con docetaxel y ligeramente con abiraterona mientras que para el resto de los tratamientos no se incrementaron.

- Otra revisión sistemática y metaanálisis en red publicado recientemente arrojó resultados similares: los pacientes con CPHSm tratados con un agente hormonal (abiraterona, apalutamida o enzalutamida) obtuvieron mayor beneficio en OS que aquellos tratados con quimioterapia (docetaxel)[54].

- Además de estas comparativas, que han tenido en cuenta las poblaciones globales incluidas en los ensayos, una revisión sistemática y metaanálisis se ha centrado en evaluar la eficacia (OS y rPFS) y seguridad en subgrupos específicos de pacientes. Respecto a los pacientes tratados con nuevos anti-andrógenos (apalutamida o enzalutamida), el beneficio en OS se confirmó en aquellos pacientes sin tratamiento (previo o concomitante) con docetaxel (pooled random HR 0,587, 95% CI, 0,467–0,736, p< 0,001) si bien para rPFS el beneficio fue significativo independientemente del tratamiento con docetaxel o no. En cuanto a los análisis por subgrupos, el tratamiento con terapia hormonal de segunda generación mejoró la OS en pacientes con Gleason mayor y menor que 8. Por su parte, docetaxel no se asoció con mejoras en OS en pacientes con Gleason >8[55].

CONCLUSIONES

El CP metastásico es una entidad nosológica en la que la curación ya no es una opción viable de tratamiento. Además, las muertes de los pacientes con metástasis al diagnóstico suponen más de la mitad del total de las muertes por CP[8]. En estos pacientes, la mediana de OS es de alrededor de 42 meses[7].

Aunque durante varias décadas la TPA en monoterapia ha sido el estándar de tratamiento en estos pacientes, hoy en día ya no es suficiente y las principales guías clínicas recomiendan los tratamientos combinados[12,39–41].

El tratamiento con apalutamida en combinación con TPA en pacientes con CPHSm obtiene un **beneficio relevante y significativo** frente al grupo control (TPA en monoterapia), demostrado a través de los resultados del estudio pivotal TITAN[17]:

- TITAN es un ensayo positivo de registro, doble ciego, aleatorizado realizado en una población amplia de pacientes con CPHSm con dos objetivos primarios duales (OS y rPFS).

- Apalutamida ha demostrado beneficios estadísticamente significativos en el retraso del tiempo hasta el inicio de quimioterapia (HR 0,39; IC95%: 0,27-0,56; p<0,001).

- Apalutamida ha mostrado una respuesta por PSA muy intensa y precoz, con el 90% de los pacientes exhibiendo descensos de PSA ≥50%.

- Apalutamida tiene datos sobre la **eficacia de las terapias subsiguientes** gracias a la variable PFS2. Retrasa la segunda progresión independientemente del tipo de terapia administrada a la progresión (taxano o terapia hormonal), dejando el resto de las opciones de tratamiento abiertas.

- Apalutamida ha demostrado no incrementar la frecuencia de aberraciones del AR, cuya presencia se asocia con un peor pronóstico, comparado con TPA en monoterapia.

- La adición de apalutamida a TPA en una población mayoritariamente asintomática **no empeora el dolor ni la fatiga y mantiene la calidad de vida** relacionada con la salud global.

- Todos estos resultados se producen en el contexto de un **perfil de seguridad aceptable**, con tasas de discontinuación de alrededor del 8% y un porcentaje de eventos adversos G3-4 o eventos adversos graves similar al grupo control.

- Finalmente, apalutamida es el **primer tratamiento hormonal aprobado por la FDA y la EMA** para el tratamiento de todos los pacientes con CPHSm independientemente de su carga tumoral (alto o bajo volumen) o del momento de aparición de las metástasis (al diagnóstico o durante el seguimiento de un CP localizado), considerándose como uno de los estándares de tratamiento para estos pacientes

REFERENCIAS

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica.
2. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, *et al*. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 2018;20(2):201-211. doi:10.1007/s12094-017-1710-6
3. Finianos A, Gupta K, Clark B, Simmens SJ, Aragon-Ching JB. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(1):85-89. doi:10.1016/j.clgc.2017.08.006
4. Francini E, Gray KP, Xie W, *et al*. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate. 2018;78(12):889-895. doi:10.1002/pros.23645
5. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, *et al*. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012;110(11 B). doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x
6. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, *et al*. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2015;68(5):885-890. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.042
7. James ND, Spears MR, Clarke NW, *et al*. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol. 2015;67(6):1028-1038. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.032
8. Patrikidou A, Loriot Y, Eymard JC, *et al*. Who dies from prostate cancer? Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014;17(4):348-352. doi:10.1038/pcan.2014.35
9. Huggins C. Effect of Orchiectomy and Irradiation on Cancer. Ann Surg. 1942;115(6):1192-1200. doi:-doi:10.1097/00000658-194206000-00030
10. Huggins C, Hodges C V. Studies of prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Arch Surg. 1941;43(2):209. doi:doi:10.1001/archsurg.1941.01210140043004
11. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006;24(24):3984-3990. doi:10.1200/JCO.2006.06.4246
12. Mottet N, Conford P, Bergh RCN van den, *et al*. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology.
13. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, *et al*. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015;373(8):737-746. doi:10.1056/nejmoa1503747
14. James ND, Sydes MR, Clarke NW, *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 (London, England). 2016;387(10024):1163-1177. doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5
15. Fizazi K, Tran N, Fein L, *et al*. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/nejmoa1704174
16. James ND, de Bono JS, Spears MR, *et al*. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoa1702900
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, *et al*. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;381(1):13-24. doi:10.1056/NEJMoa1903307
18. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, *et al*. Arches: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799
19. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, *et al*. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019:NEJMoa1903835. doi:10.1056/NEJMoa1903835
20. Ficha Técnica Apalutamida.
21. Nelson PS: Targeting the androgen receptor in prostate cancerda resilient foe. N Engl J Med 2014; 371: 1067
22. Silberstein JL, Taylor MN and Antonarakis ES: Novel insights into molecular indicators of response and resistance to modern androgenaxis therapies in prostate cancer. Curr Urol Rep 2016; 17: 29
23. Tan MH, Li J, Xu HE *et al*: Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. Acta Pharmacol Sin 2015; 36: 3
24. Nelson PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. J Clin Oncol. 2012;30(6):644-646. doi:10.1200/JCO.2011.39.1300
25. Juarez Soto Á, Caballero Cobos R, Campanario Pérez R, *et al*. Abiraterona en cáncer de próstata resistente a la castración. Arch Esp Urol. 2018;71(8):651-663.
26. Seruga B, Ocana A, Tannock IF. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(1):12-23. doi:10.1038/nrclinonc.2010.136
27. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, *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:JCO.20.03488. doi:10.1200/jco.20.03488
28. TITAN Study protocol. 2015:1-226.
29. Chi K, Chowdhury S, Bjartell A, *et al*. Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) v

ersus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). J Clin Oncol. 2021;39(6):suppl. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.11.

30. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, *et al*. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. September 2019:1-13. doi:10.1016/S1470-2045(19)30620-5
31. Chi, K.N, Thomas, S., Agarwal, N., Feng, F., Attard *et al*. Androgen Receptor (AR) aberrations in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) treated with apalutamide (apa) plus androgen deprivation therapy (ADT) in TITAN. Ann Oncol. 2019;30:v325. doi:10.1093/annonc/mdz248
32. Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, *et al*. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl):82-82. doi:10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.82
33. Chi KN, Saad F, Chowdhury S, *et al*. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics in patients (pts) with advanced prostate cancer treated with apalutamide: Results from the TITAN and SPARTAN studies. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):5541-5541. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5541
34. Efstathiou E. The case for "successfully" treating hormone näive metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2018;29(5):1084-1085. doi:10.1093/annonc/mdy091
35. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, *et al*. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. February 2018. doi:10.1056/NEJMoa1715546
36. Lowrance WT, Breau R, Chou R, *et al*. Advanced Prostate Cancer: AUA / ASTRO / SUO Guideline. 2020;(June):1-43.
37. Parker C, Castro E, Fizazi K, *et al*. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011
38. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, *et al*. NCCN Guidelines in Prostate Cancer. NCCN. 2020;(Version 2):1-167. doi:10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9
39. Parker CC, James ND, Brawley CD, *et al*. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10162):2353-2366. doi:10.1016/S0140-6736(18)32486-3
40. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, *et al*. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2019;76(1):115-124. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.003
41. Palma DA, Haasbeek CJA, Rodrigues GB, *et al*. Stereotactic ablative radiotherapy for comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): Study protocol for a randomized phase II trial. BMC Cancer. 2012;12(1):1. doi:10.1186/1471-2407-12-305
42. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, *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;36(11):1080-1087. doi:10.1200/JCO.2017.75.3657
43. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, *et al*. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2019;30(12):1992-2003. doi:10.1093/annonc/mdz396
44. Gravis G, Fizazi K, Joly F, *et al*. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):149-158. doi:10.1016/S1470-2045(12)70560-0
45. Gravis G, Boher JM, Chen YH, *et al*. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol. 2018;73(6):847-855. doi:10.1016/j.eururo.2018.02.001
46. Fizazi K, Tran NP, Fein L, *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;20(5):686-700. doi:10.1016/S1470-2045(19)30082-8
47. Hoyle AP, Ali A, James ND, *et al*. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer(Figure presented.). Eur Urol. 2019;76(6):719-728. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.006
48. Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al*. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/nejmoa1207506
49. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, *et al*. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095
50. Hussain M, Fizazi K, Saad F, *et al*. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536
51. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, *et al*. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2020;203(4):751-759. doi:10.1097/JU.0000000000000636
52. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, *et al*. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2020;77(3):365-372. doi:10.1016/j.eururo.2019.09.004
53. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander C, Brawley OW. Comparative effectiveness of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A parametric survival network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):5532-5532. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5532
54. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, *et al*. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;157(November 2020):103198. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103198
55. Di Nunno V, Santoni M, Mollica V, *et al*. Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients. Clin Drug Investig. 2020;40(3):211-226. doi:10.1007/s40261-020-00888-5
56. Agarwal *et al*. Health-related quality of life (HRQoL) and patient-reported outcomes at final analysis of the TITAN study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). Abstract 5068. ASCO 2021
57. McBride *et al*. Interim results of AASUR: A single arm, multi-center phase 2 trial of apalutamide (A) + abiraterone acetate + prednisone (AA+P) + leuprolide with stereotactic ultra-hypofractionated radiation (UHRT) in very high risk (VHR), node negative (N0) prostate cancer (PCa). Abstract 5012. ASCO 2021
58. Fizazi K., Maldonado X *et al*. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. Abstract 5000. ASCO 2021

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO TITAN[17]

- **Supervivencia global (OS):** Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.
- **Supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS):** Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o la primera progresión de metástasis documentada con prueba de imagen, lo que suceda antes.
- **Tiempo a quimioterapia citotóxica**: Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de quimioterapia citotóxica.
- **Tiempo a la progresión del dolor:** Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del dolor, definida como un empeoramiento de al menos dos puntos sobre la puntuación basal del ítem de peor dolor del BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form), objetivado en dos evaluaciones consecutivas con al menos tres semanas de diferencia entre ellas; además debían tener una puntuación media >4 en el ítem de peor dolor Enel caso de pacientes que no hubieran iniciado tratamiento con opioides, o haber iniciado tratamiento con opioides, lo que ocurriera primero.
- **Tiempo a uso crónico de opioides:** Tiempo desde la aleatorización hasta el uso crónico de opioides, definido como:
  - Necesidad de analgésicos opioides durante al menos tres semanas en caso de opioides de administración oral, o durante al menos siete días para formulaciones no orales.
  - En pacientes que estuvieran en tratamiento con opioides al inicio del estudio, un incremento de al menos el 30% de la dosis diaria total de opioides durante un periodo de al menos tres semanas en caso de opioides de administración oral, o durante al menos siete días para formulaciones no orales.
  - La administración de opioides a demanda o su uso prolongado en el tiempo por otros motivos diferentes al cáncer de próstata no supone el cumplimiento de este objetivo.
- **Tiempo a evento relacionado con el esqueleto:** Tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (fractura patológica sintomática, compresión medular, necesidad de radiación o cirugía sobre el hueso).
- **Tiempo a progresión por PSA**: Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión por PSA en base a los criterios del PCWG2.
- **Supervivencia libre de segunda progresión:** Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte o hasta el primer dato de progresión a juicio del investigador (bioquímica, radiológica o clínica) en pacientes recibiendo el primer tratamiento subsiguiente para el cáncer de próstata, lo que ocurriera primero.
- **Tiempo a progresión local sintomática:** Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha en que se documente progresión local sintomática.

APALUTAMIDA EN COMBINACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE PRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS, EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA