INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-338/V1/14012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®) indicado en monoterapia o en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate

Fecha de publicación: 14 de enero de 2025

Índice

Introducción 1
Enzalutamida (Xtandi®) (20) 3
Farmacología 4
Eficacia 4
Seguridad 10
Discusión 19
Conclusión 25
Grupo de expertos 27
Anexo 28
Referencias 31

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más común diagnosticado en hombres, con aproximadamente 1,4 millones de diagnósticos y 375.000 muertes en todo el mundo 2020 (1). En la UE, se estimaron 473.344 nuevos casos diagnosticados, y 108.088 hombres murieron de cáncer de próstata durante 2020 (2). Aunque el CP sigue siendo la tercera causa principal de mortalidad por cáncer en hombres en la UE (después del cáncer de pulmón y colorrectal), la tasa de mortalidad ha disminuido en la UE en un 7,1% desde 2017 hasta 2022 y se estimaron 69,000 muertes por cáncer de próstata para 2022 (3). En España, los últimos datos de mortalidad son 5.889 casos en 2021 y la incidencia se estima que sea de 29.002 nuevos casos en 2023 (2).

La mayoría de los casos se presentan en una etapa temprana y a menudo tienen un curso indolente en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada. Sin embargo, menos del 10% de los casos tendrán un inicio metastásico y se estima que hasta un tercio de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica en algún momento de su curso de la enfermedad. El cáncer de próstata progresa a través de una serie de estados clínicos característicos que representan tanto la historia natural de la enfermedad como la respuesta al tratamiento (4), desde

el diagnóstico inicial de una enfermedad localizada o metastásica que luego puede progresar con niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) a una enfermedad metastásica sensible a hormonas o a cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm), lo que finalmente conduce a cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm). Tras la evaluación y diagnóstico inicial del cáncer de próstata, la gran mayoría de los hombres se someten a un tratamiento localizado primario con intención curativa (5,6,7,8). De esos, aproximadamente un tercio, experimenta aumento del PSA o recidiva bioquímica (RBQ) dentro de los 10 años después de la terapia primaria (9,10), lo cual se define comúnmente como un nivel de PSA > 0,2 ng/mL con un nivel de confirmación secundario por encima de 0,2 ng/mL después de la prostatectomía o un aumento en el PSA de ≥ 2 ng/mL por encima del nadir (valor más bajo alcanzado) de la radiación (11). Este aumento en el PSA representa uniformemente la recurrencia del cáncer de próstata, la probable presencia de enfermedad micrometastásica y un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad por cáncer de próstata (8,12).

Aunque la mayoría (>70%) de los hombres con RBQ después de la terapia primaria no desarrollan metástasis ni mueren de cáncer de próstata, existirá una cohorte de pacientes con un aumento de PSA, que podrá desarrollar metástasis y morir como resultado de la progresión de la propia enfermedad prostática (11,13,14). Se han estudiado varios parámetros (p. ej., tiempo de duplicación del andrógeno prostático específico [PSA-DT] y la puntuación de Gleason) para distinguir a los hombres que probablemente desarrollen una enfermedad metastásica significativa, de aquellos que tienen una enfermedad más indolente después de una RBQ. El PSA-DT es predictivo tanto de supervivencia libre de metástasis, como de mortalidad específica por cáncer de próstata en hombres con un aumento del PSA en suero después de la prostatectomía radical (13, 14). Además, los pacientes con RBQ después de una prostatectomía radical que tenían mayor riesgo de desarrollar metástasis tempranas y morir de cáncer de próstata tenían una puntuación de Gleason de 8 a 10 y un PSA-DT < 10 meses (11).

El control a lo largo del tiempo de los niveles de PSA después del tratamiento del cáncer de próstata localizado, ya sea con radioterapia o con prostatectomía radical, lleva a la identificación de pacientes con RBQ detectada únicamente por niveles de PSA elevados (11). El diagnóstico de RBQ generalmente conduce a una investigación radiológica para determinar si la recurrencia está localizada en la glándula prostática o en el lecho prostático de donde se ha extirpado, o si es metastásica. Para los pacientes con RBQ en quienes existe una probabilidad significativa de que la enfermedad esté confinada a la próstata o al lecho prostático, la terapia de rescate local puede resultar en una prolongación de la supervivencia libre de enfermedad (15). Si se detectan metástasis, estos pacientes se tratan como cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (CPHSm), en los que existen tratamientos indicados para esa etapa de la enfermedad.

Cuando los aumentos en el PSA en suero no están acompañados de signos, síntomas o evidencia radiológica de enfermedad recurrente o diseminada y los niveles de testosterona son > 50 ng/mL, la enfermedad subyacente generalmente es sensible a las hormonas y responde a la terapia de deprivación androgénica (TDA) convencional con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), antagonistas de GnRH u orquiectomía. Se recomienda la TDA inmediata, en lugar de diferida, para la mayoría de los pacientes con RBQ y la presencia de características de alto riesgo para metástasis tempranas (por ejemplo, PSA-DT) < 10 meses, puntaje de Gleason de 8 a 10).

La TDA o la terapia local radical, se usan después de la terapia definitiva en pacientes con cáncer de próstata no metastásico sensible a hormonas (CPHSnm) y con RBQ de alto riesgo. Incluso con los factores pronósticos disponibles, no existen terapias aprobadas para el CPHSnm de alto riesgo con evidencia de recurrencia de la enfermedad por PSA, pero sin evidencia de metástasis. La TDA se administra para ralentizar el crecimiento del cáncer de próstata, aunque hay evidencia que sugiere que la TDA sola no proporciona una eficacia sostenida a largo plazo. Después de 5 años de tratamiento con TDA, aproximadamente del 10% al 20% de los casos de CPHSnm evolucionarán a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), definido por niveles crecientes de PSA o progresión de la enfermedad radiográfica a pesar de la supresión androgénica. Se estima que el 33% de los pacientes con CPRCnm desarrollaron metástasis a distancia dentro de los 2 años de la resistencia (16).

Actualmente, no se han aprobado nuevas terapias hormonales por la EMA o FDA, para el CPHSnm, y las opciones de tratamiento disponibles, como la TDA para estos pacientes, especialmente aquellos con CPnm de alto riesgo, que no tienen opción a recibir radioterapia, tienen limitaciones. El objetivo principal del tratamiento para esta es retrasar o disminuir el riesgo de desarrollar metástasis y la aparición de la enfermedad resistente a la castración, y prolongar la supervivencia global (SG) de los pacientes.

La TDA intermitente se ha propuesto como una alternativa a la TDA continua para el tratamiento del CPHSnm, ya que muchos de los efectos secundarios agudos y crónicos de la TDA se deben a los niveles de testosterona en castración. Los períodos de tiempo en los que los hombres están fuera de la terapia pueden estar asociados con la disminución de estos efectos secundarios, especialmente los asociados con la función física y sexual, mejorando así la calidad de vida. La TDA intermitente generalmente implica el tratamiento durante un intervalo de tiempo fijo o hasta que se logre una respuesta máxima basada en los niveles de PSA. Luego se retira la TDA, y los pacientes son seguidos para detectar evidencia de recurrencia. A medida que se reanuda la producción de testosterona, los efectos secundarios de la TDA se mitigan, pero el riesgo de progresión de la enfermedad también aumenta. El paciente es seguido con mediciones de PSA, y se reinicia la TDA basada en un nivel de PSA. Múltiples ensayos aleatorizados y metaanálisis han abordado el beneficio de la deprivación androgénica intermitente en cuanto a mejoras en la función física y la calidad de vida (17,18,).

Como fuera de indicación, otra opción con esquema de intermitencia, es abiraterona durante 2 años, con los datos presentados recientemente de una subpoblación del estudio STAMPEDE (19), mostró beneficio clínico junto con prednisona, y con o sin enzalutamida más TDA en pacientes con CPHSnm de alto riesgo (19).

Las opciones previamente mencionadas de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en el anexo, tabla A1.

En el presente IPT se analiza Enzalutamida, ya sea en monoterapia o en combinación con TDA, para el tratamiento de hombres adultos con CPHSnm con RBQ de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate.

Enzalutamida (Xtandi®) (20)

La indicación de enzalutamida en monoterapia o en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate es objeto de este informe.

Enzalutamida está indicado también:

- en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)
- para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel

La dosis recomendada de enzalutamida es de 160 mg (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Los pacientes con CPHSnm con alto riesgo de RBQ pueden ser tratados con enzalutamida con o

sin un análogo de la LHRH. Para los pacientes que reciben enzalutamida con o sin un análogo de la LHRH, es posible interrumpir el tratamiento si el PSA es indetectable (< 0,2 ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento. El tratamiento se debe reiniciar cuando el PSA haya aumentado a ≥ 2,0 ng/ml para pacientes que se sometieron a prostatectomía radical previa o ≥ 5,0 ng/ml para pacientes que recibieron radioterapia primaria previa. El tratamiento debe continuar si el PSA es detectable (≥ 0,2 ng/ml) después de 36 semanas de tratamiento

Siempre que sea posible se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

No es necesario el ajuste de la dosis en función de la edad del paciente, insuficiencia hepática ni renal. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. .

Farmacología

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que actúa a varios niveles: inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la traslocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor (20).

Eficacia (20-24)

Los datos de eficacia y seguridad para la autorización de enzalutamida en monoterapia o en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con CPHSnm con RBQ de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate proceden de los resultados finales del ensayo clínico EMBARK (estudio MDV3100-13) de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo más leuprolida.

El estudio EMBARK incluyó a 1.068 pacientes con CPHSnm con RBQ que fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día simultáneamente con TDA (N = 355), enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg una vez al día como monoterapia abierta (N = 355), o placebo por vía oral una vez al día simultáneamente con TDA (N = 358) (TDA definida como leuprolida= leuprorelina).

Todos los pacientes habían recibido previamente un tratamiento definitivo con prostatectomía radical o radioterapia (incluida braquiterapia) o ambas, con intención curativa. Los pacientes debían tener confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente ciega (BICR), y recurrencia bioquímica de alto riesgo (definida por un tiempo de duplicación del PSA ≤ 9 meses). Los pacientes también debían tener valores de PSA ≥ 1 ng/mL si se habían sometido a prostatectomía radical previa (con o sin radioterapia) como tratamiento primario del cáncer de próstata, o valores de PSA al menos 2 ng/mL por encima del nadir si sólo habían recibido radioterapia previa. Se incluyeron pacientes con ECOG de 0 o 1 y con una esperanza de vida estimada ≥ 12 meses.

Se excluyó del estudio a los pacientes que no habían sometido a una prostatectomía previa y eran candidatos adecuados a radioterapia de rescate, según determinara el investigador. Además, se excluyeron del estudio pacientes con evidencia previa o actual de enfermedad metastásica a distancia evaluada mediante tomografía computarizada

(TC) o resonancia magnética (RM). Pacientes que hubieran recibido quimioterapia citotóxica previa, aminoglutetimida, ketoconazol, acetato de abiraterona o enzalutamida, tratamiento biológico sistémico previo, incluida la inmunoterapia. Otros criterios de exclusión: cirugía mayor dentro de las 4 semanas anteriores a la fecha de aleatorización, uso de inhibidores de la 5-α reductasa (finasterida, dutasterida) en las 4 semanas previas a la aleatorización, metástasis cerebral conocida o sospechada o enfermedad leptomeníngea activa, antecedentes de otro cáncer invasivo en los 3 años anteriores al cribado. A nivel analítico: neutrófilos absolutos <1500/μL, recuento de plaquetas <100.000/μL, hemoglobina <10 g/dL, bilirrubina total ≥1,5 veces el límite superior de la normalidad (excepto pacientes con enfermedad de Gilbert documentada), o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) ≥2,5 veces el límite superior de la normalidad, creatinina >2 mg/dL, albúmina <3,0 g/dL (30 g/L). También se excluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones o cualquier enfermedad que pueda predisponer a las convulsiones (p. ej., accidente cerebrovascular cortical previo o traumatismo cerebral significativo) y con historia de pérdida de conciencia (a menos que sea de origen cardíaco) o ataque isquémico transitorio en los 12 meses anteriores a la aleatorización. No se incluyeron pacientes con problemas de deglución o trastornos gastrointestinales que pudiera interferir con la absorción del fármaco del estudio.

Se permitió la terapia neoadyuvante/adyuvante para tratar el cáncer de próstata ≤36 meses de duración y ≥9 meses antes de la aleatorización, o una dosis única o un ciclo corto (≤6 meses) de terapia hormonal administrada por aumento del PSA ≥9 meses antes de la aleatorización

Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas debían aceptar el uso de métodos de barrera altamente eficaces y ellos abstenerse de la donación de esperma, durante el tratamiento y 3 meses tras finalizar el tratamiento con enzalutamida.

La variable primaria para evaluar la eficacia fue la supervivencia libre de metástasis (SLM) de enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA. Se definió como supervivencia libre de metástasis el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en el estudio, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias fueron la SLM entre enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA, tiempo hasta la progresión del PSA o tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica, supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración secundarios fueron: tiempo hasta metástasis a distancia, proporción de pacientes por grupo que permanecen libres de tratamiento 2 años después de la suspensión del tratamiento con el fármaco del estudio en la semana 37 debido a PSA indetectable, proporción de pacientes por grupo con PSA indetectable 2 años después de la suspensión del tratamiento con el fármaco del estudio en la semana 37 debido a PSA indetectable, tiempo hasta la reanudación de cualquier terapia hormonal tras la suspensión en la semana 37 debido a PSA indetectable, tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático y la progresión sintomática, tiempo hasta la resistencia a la castración. Además, se midieron como resultados informados por el paciente el dolor y la calidad de vida con los cuestionarios FACT-P, EQ-5D-5L y QLQ-PR25.

También se midió la seguridad del tratamiento, y se incluyó supervivencia sin progresión en la primera terapia posterior (SLP2) como objetivo exploratorio.

La progresión del PSA se definió como la fecha en que se produjo un aumento ≥25% y un incremento absoluto de 2 ng/mL por encima del nadir que se confirmó mediante un segundo valor consecutivo al menos 3 semanas después. Para los pacientes que suspendieron el tratamiento en la semana 37 y lo reiniciaron posteriormente, el valor basal se definió como la última evaluación del PSA antes o en la fecha de reinicio. La fecha de progresión del PSA fue la primera fecha en que se observó la progresión del PSA.

Se estratificó a los pacientes según el PSA de cribado (≤ 10 ng/mL frente a > 10 ng/mL), PSA-DT (≤ 3 meses frente a > 3 meses a ≤ 9 meses) y el tratamiento hormonal previo (tratamiento hormonal previo frente a ningún tratamiento hormonal previo). Para los pacientes cuyos valores de PSA eran indetectables (< 0,2 ng/mL) en la semana 36, el tratamiento se suspendió en la semana 37 y se reinició cuando los valores de PSA aumentaron a ≥ 2,0 ng/mL para los pacientes con prostatectomía previa o ≥ 5,0 ng/mL para los pacientes sin prostatectomía previa. Para los pacientes

cuyos valores de PSA eran detectables en la semana 36 (≥ 0,2 ng/mL), el tratamiento continuó sin suspensión hasta que se cumplieron los criterios de interrupción permanente del tratamiento. El tratamiento se suspendió de forma permanente cuando se confirmó el desarrollo de progresión radiográfica mediante revisión central tras la lectura local inicial.

Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas entre los tres grupos de tratamiento. La edad media global en el momento de la aleatorización fue de 69 años (rango: 49,0 - 93,0). La mayoría de los pacientes de la población total eran caucásicos (83,2%), el 7,3% asiáticos y el 4,4% negros. La mediana del tiempo de duplicación del PSA fue de 4,9 meses. El 24% de los pacientes habían recibido tratamiento definitivo con prostatectomía radical, el 25% con radioterapia (incluida braquiterapia) y el 49% de los pacientes habían recibido terapia previa con ambos. El 32% de los pacientes tenía una puntuación de Gleason ≥ 8. La puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) fue de 0 para el 92% de los pacientes y de 1 para el 8% de los pacientes al inicio del estudio. Se encuentra más detallado en el Anexo, Tabla A2.

Se realizó un análisis por intención de tratar (ITT) en la población de estudio. No se planificaron análisis intermedios para el objetivo primario de SLM, ya que se hizo una enmienda al protocolo (Enmienda 4, octubre 2021), se repotenció el criterio de valoración primario del estudio. La justificación para repotenciar el criterio de valoración primario del estudio y eliminar el análisis intermedio de la SLM se basó en los resultados de ensayos clínicos recientes de enzalutamida y otros agentes dirigidos a andrógenos en poblaciones de comparación similares en los que se hizo evidente que el plan de análisis estadístico para EMBARK era demasiado conservador. Los estudios PROSPER (25) y SPARTAN (26) demostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa de la SLM en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Además, los datos presentados recientemente de una subpoblación del estudio STAMPEDE (19) mostraron beneficios clínicos sólidos para el acetato de abiraterona más prednisona con o sin enzalutamida añadido a la TDA. Por lo tanto, se eliminó el análisis provisional de la SLM y se redujo la Hazard Ratio objetivo para el análisis primario de la SLM de 0,65 a 0,58.

Resultados

La mediana de seguimiento en los tres grupos fue de 60,7 meses (la fecha de corte de los datos es el 31 de enero de 2023). 45 pacientes (12,7%) del grupo de combinación y 92 pacientes (25,7%) del grupo de TDA sola tuvieron una progresión basada en imágenes o murieron. La supervivencia sin metástasis a 5 años fue del 87,3% (IC del 95%, 83,0 a 90,6) en el grupo de combinación y del 71,4% (IC del 95 IC del 95%: 65,7 a 76,3) en el grupo de TDA sola. El riesgo de metástasis o muerte fue un 57,6% inferior en el grupo de combinación que en el de TDA sola, una diferencia que fue significativa (cociente de riesgos instantáneos, 0,42; IC 95%, 0,30 a 0,61; P<0,001) (Tabla 1.)

Tabla 1. Resultados de la variable de eficacia del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

Variables de eficacia del estudio EMBARK	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Supervivencia libre de metástasis[1]			
Número de eventos (%)	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (NA; NA)	NA (85,1; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**p < 0,0001**	--	**p = 0,0049**
Tiempo hasta la progresión del PSA[2]			
Número de eventos (%)	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)

Variables de eficacia del estudio EMBARK	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valor p en comparación con placebo más TDA	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Tiempo hasta el inicio de la terapia antineoplásica sistémica posterior			
Número de eventos (%)	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (NA; NA)	76,2 (71,3; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valor p en comparación con placebo más TDA	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Supervivencia global[3]			
Número de eventos (%)	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**p = 0,0153**	--	p = 0,2304

NA = no alcanzado IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TDA = terapia de privación androgénica; PSA= antígeno prostático específico.

1. Mediana de tiempo de seguimiento de 61 meses.
2. Basado en la progresión del PSA según se define en los criterios del grupo Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
3. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 31 de enero de 2023 y una mediana de tiempo de seguimiento de 65 meses.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la SLM de enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA del estudio EMBARK

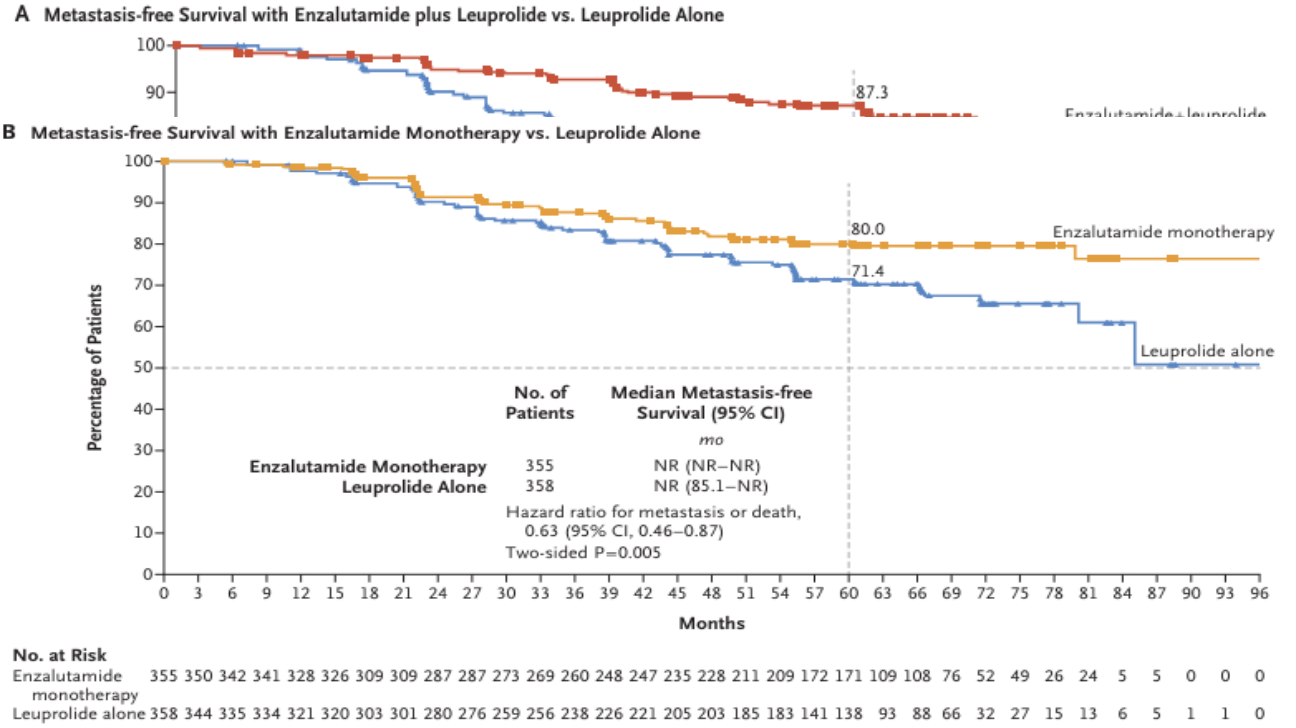


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la SLM de enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA del estudio EMBARK

Los resultados de las variables secundarias fueron favorables al grupo que recibió enzalutamida + TDA y enzalutamida monoterapia respecto al grupo que recibió placebo + TDA. Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

Variables secundarias de eficacia del estudio EMBARK	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Probabilidad de estar libre de eventos			
Año 1	0,979 (0,957; 0,990)	0,976 (0,953; 0,988)	0,986 (0,966; 0,994)
Año 2	0,951 (0,922; 0,970)	0,901 (0,863; 0,929)	0,914 (0,878; 0,940)
Año 3	0,929 (0,895; 0,952)	0,835 (0,789; 0,872)	0,878 (0,837; 0,909)
Tiempo hasta la metástasis a distancia			
Metástasis a distancia (%)	30 (8,5%)	59 (16,5%)	40 (11,3%)
Progresión ósea (%)	14 (3,9%)	29 (8,1%)	25 (7,0%)
Progresión partes blandas (%)	15 (4,2%)	27 (7,5%)	14 (3,9%)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,443 (0,284; 0,690)		0,614 (0,409; 0,920)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**0,0002**	0,0171	**0,0171**
Proporción de participantes con PSA indetectable a las 36 semanas			
Número de eventos (%)	322 (97,3%)	240 (71,4%)	304 (90,2%)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**0,0001**		**0,0001**
Proporción de pacientes que permanecieron sin tratamiento 2 años después de la suspensión del tratamiento del estudio			
Número de pacientes con suspensión del tratamiento (%)	321 (90,4%)	240 (67,0%)	304 (85,6%)
Libre de tratamiento 2 años después de la suspensión (%)	111 (34,6%)	65 (27,1%)	43 (14,1%)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**0,0439**		**0,0004**
Proporción de pacientes con PSA indetectable 2 años después de la suspensión del tratamiento			
Número de pacientes con suspensión del tratamiento (%)	321 (90,4%)	240 (67,0%)	304 (85,6%)
PSA indetectable 2 años después de la suspensión (%)	54 (16,8%)	23 (9,6%)	14 (4,6%)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**0,0089**		**0,0326**
Tiempo hasta la castración			
Año 1	0,997 (0,980; 1,000)	0,960 (0,933; 0,976)	
Año 2	0,988 (0,969; 0,996)	0,890 (0,852; 0,919)	
Año 3	0,985 (0,965; 0,994)	0,821 (0,776; 0,858)	
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,090 (0,051; 0,157)		
Valor p en comparación con placebo más TDA	**< 0,0001**		

Continuación Tabla 2. Resultados de las variables secundarias de eficacia del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

Variables secundarias de eficacia del estudio EMBARK	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Tiempo hasta la progresión sintomática			
Número de eventos (%)	104 (29,3%)	169 (47,2%)	117 (33,0%)
Año 1	0,945 (0,916; 0,965)	0,934 (0,903; 0,956)	0,960 (0,934; 0,976)
Año 2	0,877 (0,837; 0,908)	0,839 (0,795; 0,873)	0,867 (0,826; 0,898)
Año 3	0,813 (0,767; 0,851)	0,730 (0,680; 0,774)	0,778 (0,730; 0,819)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,546 (0,427; 0,699)		0,619 (0,488; 0,785)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**< 0,0001**		**< 0,0001**
Tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático			
Número de eventos (%)	9 (2,5%)	32 (8,9%)	14 (3,9%)
Año 1	0,997 (0,980; 1,000)	0,991 (0,973; 0,997)	0,997 (0,980; 1,000)
Año 2	0,991 (0,973; 0,997)	0,977 (0,954; 0,988)	0,994 (0,977; 0,999)
Año 3	0,988 (0,969; 0,996)	0,962 (0,935; 0,978)	0,982 (0,961; 0,992)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,261 (0,125; 0,548)		0,423 (0,226; 0,794)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**0,0001**		**0,0057**

NA = no alcanzado IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TDA = terapia de privación androgénica; PSA= antígeno prostático específico.

En la tabla 3 se muestra el objetivo exploratorio SLP2.

Tabla 3. Resultados de las variables exploratorias eficacia del estudio EMBARK (análisis por intención de tratar)

Variables exploratorias del estudio EMBARK	Enzalutamida más TDA (N = 355)	Placebo más TDA (N = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
supervivencia sin progresión en la primera terapia posterior SLP 2			
Número de eventos (%)	36 (10,1%)	63 (17,6%)	48 (13,5%)
Muerte (%)	28 (7,9%)	45 (12,6%)	31 (8,7%)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95%)	0,521 (0,345; 0,786)		0,739 (0,507; 1,077)
Valor p en comparación con placebo más TDA	**0,0016**		0,1121

IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TDA = terapia de privación androgénica

Las terapias antineoplásicas subsecuentes utilizadas tras la interrupción del tratamiento en una población de 1068 pacientes, 281 pacientes (26,3%) recibieron al menos una terapia antineoplásica posterior. El grupo placebo + TDA tuvo

la mayor proporción de pacientes que recibieron terapias adicionales, con un 38,8%, seguido de enzalutamida en monoterapia con un 23,7% y enzalutamida + TDA con un 16,3%.

En cuanto a los tipos de terapias, se destaca el uso de agentes antineoplásicos en el 6,1% de los casos totales, siendo más frecuentes en el grupo placebo + TDA (10,6%). El docetaxel fue el más utilizado entre los agentes antineoplásicos, administrado al 4,9% de los pacientes, predominando nuevamente en el placebo + TDA (8,7%). Otros medicamentos como el cabazitaxel y la ciclofosfamida se utilizaron en menor medida, con el cabazitaxel presente en el 2,2% del total y la ciclofosfamida en el 0,5%.

La terapia endocrina fue la más extendida, 24,7% del total de pacientes, destacando especialmente en el grupo placebo + TDA con un 36,9%. Dentro de esta categoría, la TDA fue el medicamento más frecuentemente usado (15,3%), seguido por enzalutamida (6,0%) y abiraterona (5,9%).

Calidad de vida

Al inicio del estudio, todos los grupos tenían una alta calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La calidad de vida de los pacientes durante el estudio se evaluó con los cuestionarios NCCN-FACT-FPSI-17 y BPI-SF.

El cuestionario NCCN-FACT-FPSI-17 (Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate) captura los síntomas comunes (p. ej., dolor, dificultad para orinar) y efectos secundarios relacionados con el tratamiento (por ejemplo, fatiga, aumento de peso, disminución de la función sexual). Este cuestionario se utilizó para evaluar los síntomas del CP, los síntomas del tratamiento del CP y la CVRS en pacientes con CP. El tiempo hasta el deterioro de la puntuación total de FACT-P se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evaluación con una disminución de al menos 10 puntos desde el inicio en la puntuación total de FACT-P para cada paciente. Un total de 257 (72,4%) pacientes en el grupo de enzalutamida más TDA, 248 (69,3%) pacientes en el grupo de placebo más TDA y 263 (74,1%) pacientes en el grupo de enzalutamida en monoterapia tuvieron un primer deterioro en la puntuación total FACT-P.

La progresión del dolor se evaluó mediante el Brief Pain InventoryShort Form (BPI-SF), definido como un empeoramiento de al menos 2 puntos desde el nadir y el inicio del uso de opiáceos de acción corta o prolongada para el dolor durante ≥ 7 días consecutivos. Un total de 228 (64,2%) pacientes en el grupo de enzalutamida más TDA, 217 (60,6%) pacientes en el grupo de placebo más TDA y 229 (64,5%) pacientes en el grupo de enzalutamida en monoterapia tuvieron una progresión del dolor clínicamente.

Para el peor dolor, la mediana de tiempo de deterioro por primera vez (TTFD) fue de 19,35 meses con TDA sola, 13,93 meses con combinación (HR: 1,08; IC 95 %, 0,89 a 1,30) y 16,59 meses con monoterapia (HR: 1,09; IC 95 %, 0,90 a 1,31). La mediana de tiempo hasta el deterioro confirmado (TTCD) fue de 66,27 meses con TDA sola, 80,00 meses con enzalutamida más TDA (HR: 0,82; IC 95%: 0,65-1,04) y 60,91 meses con enzalutamida en monoterapia (HR: 1,02; IC 95%: 0,82- 1,28).

Análisis de subgrupos

De manera general, no se ven diferencias entre los subgrupos, y los resultados obtenidos son consistentes con el análisis principal.

En la figura 3 y 4 se muestran los resultados del análisis de subgrupos de SLM en la población global del estudio EMBARK.

Los análisis de subgrupos de los objetivos secundarios fueron consistentes hacia los grupos de tratamiento con enzalutamida frente al placebo más TDA. Figura 5.

Teniendo en cuenta la inmadurez de los datos, no es posible realizar un análisis de subgrupos de la variable secundaria SG, por lo que se tendrán que actualizar cuando estén disponibles los datos finales del estudio EMBARK.

Figura 3. Forest Plot del análisis de subgrupos de la SLM de enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA del estudio EMBARK

Subgroup	Number of Patients ENZA+LA / PBO+LA	Number of Events ENZA+LA / PBO+LA	Hazard Ratio for MFS	(95% CI)
All Patients	355 / 358	45 / 92		0.424 (0.296,0.607)
PSA Doubling Time (<=3 Months)	69 / 80	14 / 30		0.461 (0.242,0.875)
PSA Doubling Time (>3 to <=6 Months)	187 / 142	18 / 35		0.331 (0.187,0.585)
PSA Doubling Time (>6 to <=9 Months)	98 / 135	13 / 27		0.628 (0.324,1.218)
Baseline Use of a Bone Targeting Agent (No)	355 / 358	45 / 92		0.427 (0.299,0.610)
Baseline Age Category (<65 Years)	81 / 91	11 / 28		0.402 (0.200,0.809)
Baseline Age Category (>=65 Years)	274 / 267	34 / 64		0.441 (0.291,0.668)
Race (White)	293 / 301	37 / 75		0.434 (0.293,0.644)
Body Mass Index Calculated from Height and Weight (<=Median)	173 / 179	21 / 39		0.523 (0.308,0.890)
Body Mass Index Calculated from Height and Weight (>Median)	180 / 175	24 / 53		0.347 (0.214,0.563)
ECOG Performance Status at Baseline (0)	328 / 336	39 / 87		0.394 (0.270,0.575)
Geographic Region (North America)	144 / 137	22 / 32		0.618 (0.358,1.064)
Geographic Region (Europe)	130 / 128	14 / 33		0.351 (0.188,0.657)
Total Gleason Score at Baseline (<=7) at Diagnosis	234 / 244	25 / 61		0.385 (0.242,0.614)
Total Gleason Score at Baseline (>=8) at Diagnosis	120 / 113	20 / 30		0.501 (0.284,0.883)
Prior Hormonal Therapy (Yes)	107 / 113	19 / 34		0.482 (0.275,0.847)
Prior Hormonal Therapy (No)	248 / 245	26 / 58		0.393 (0.247,0.624)
Prior Radiation Therapy (Yes)	265 / 283	37 / 76		0.447 (0.301,0.662)
Prior Prostatectomy (Yes)	269 / 254	26 / 61		0.363 (0.230,0.575)
Prior Prostatectomy (No)	86 / 104	19 / 31		0.565 (0.319,1.001)
History of Cardiovascular Disease (No)	313 / 316	38 / 81		0.409 (0.278,0.601)
PSA Value at Baseline (<=10 ng/mL)	278 / 273	31 / 64		0.419 (0.272,0.643)
PSA Value at Baseline (>10 ng/mL)	77 / 83	14 / 28		0.448 (0.235,0.851)

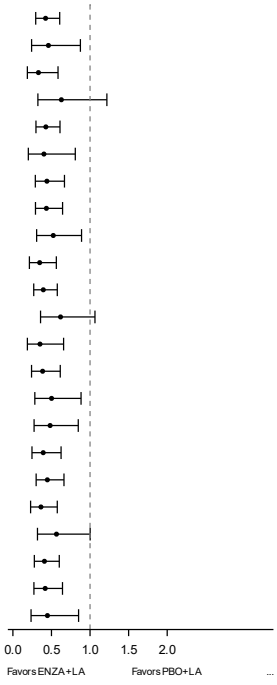


Figura 4. Forest Plot del análisis de subgrupos de la SLM de enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA del estudio EMBARK

Subgroup	Number of Patients ENZA / PBO+LA	Number of Events ENZA / PBO+LA	Hazard Ratio for MFS	(95% CI)
All Patients	355 / 358	63 / 92		0.631 (0.456,0.871)
PSA Doubling Time (<=3 Months)	76 / 80	24 / 30		0.792 (0.460,1.365)
PSA Doubling Time (>3 to <=6 Months)	164 / 142	24 / 35		0.523 (0.311,0.880)
PSA Doubling Time (>6 to <=9 Months)	114 / 135	14 / 27		0.599 (0.314,1.143)
Baseline Use of a Bone Targeting Agent (No)	355 / 358	63 / 92		0.633 (0.459,0.872)
Baseline Age Category (<65 Years)	91 / 91	13 / 28		0.424 (0.220,0.819)
Baseline Age Category (>=65 Years)	264 / 267	50 / 64		0.730 (0.504,1.057)
Race (White)	295 / 301	55 / 75		0.673 (0.475,0.953)
Body Mass Index Calculated from Height and Weight (<=Median)	185 / 179	31 / 39		0.738 (0.460,1.183)
Body Mass Index Calculated from Height and Weight (>Median)	169 / 175	32 / 53		0.549 (0.354,0.851)
ECOG Performance Status at Baseline (0)	321 / 336	59 / 87		0.638 (0.459,0.889)
Geographic Region (North America)	133 / 137	20 / 32		0.607 (0.347,1.062)
Geographic Region (Europe)	146 / 128	30 / 33		0.678 (0.413,1.112)
Geographic Region (Rest of the World)	76 / 93	13 / 27		0.567 (0.293,1.100)
Total Gleason Score at Baseline (<=7) at Diagnosis	239 / 244	37 / 61		0.606 (0.403,0.912)
Total Gleason Score at Baseline (>=8) at Diagnosis	111 / 113	25 / 30		0.679 (0.399,1.155)
Prior Hormonal Therapy (Yes)	112 / 113	23 / 34		0.595 (0.349,1.014)
Prior Hormonal Therapy (No)	243 / 245	40 / 58		0.658 (0.440,0.985)
Prior Radiation Therapy (Yes)	256 / 283	43 / 76		0.566 (0.389,0.823)
Prior Radiation Therapy (No)	99 / 75	20 / 16		0.928 (0.481,1.793)
Prior Prostatectomy (Yes)	265 / 254	44 / 61		0.632 (0.429,0.933)
Prior Prostatectomy (No)	90 / 104	19 / 31		0.648 (0.366,1.148)
History of Cardiovascular Disease (No)	308 / 316	55 / 81		0.638 (0.453,0.899)
PSA Value at Baseline (<=10 ng/mL)	272 / 273	51 / 64		0.736 (0.509,1.063)
PSA Value at Baseline (>10 ng/mL)	82 / 83	12 / 28		0.377 (0.191,0.746)

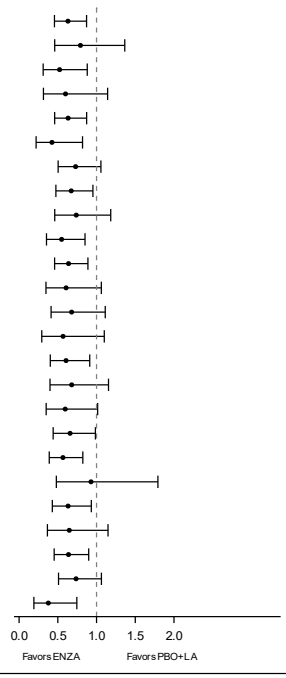
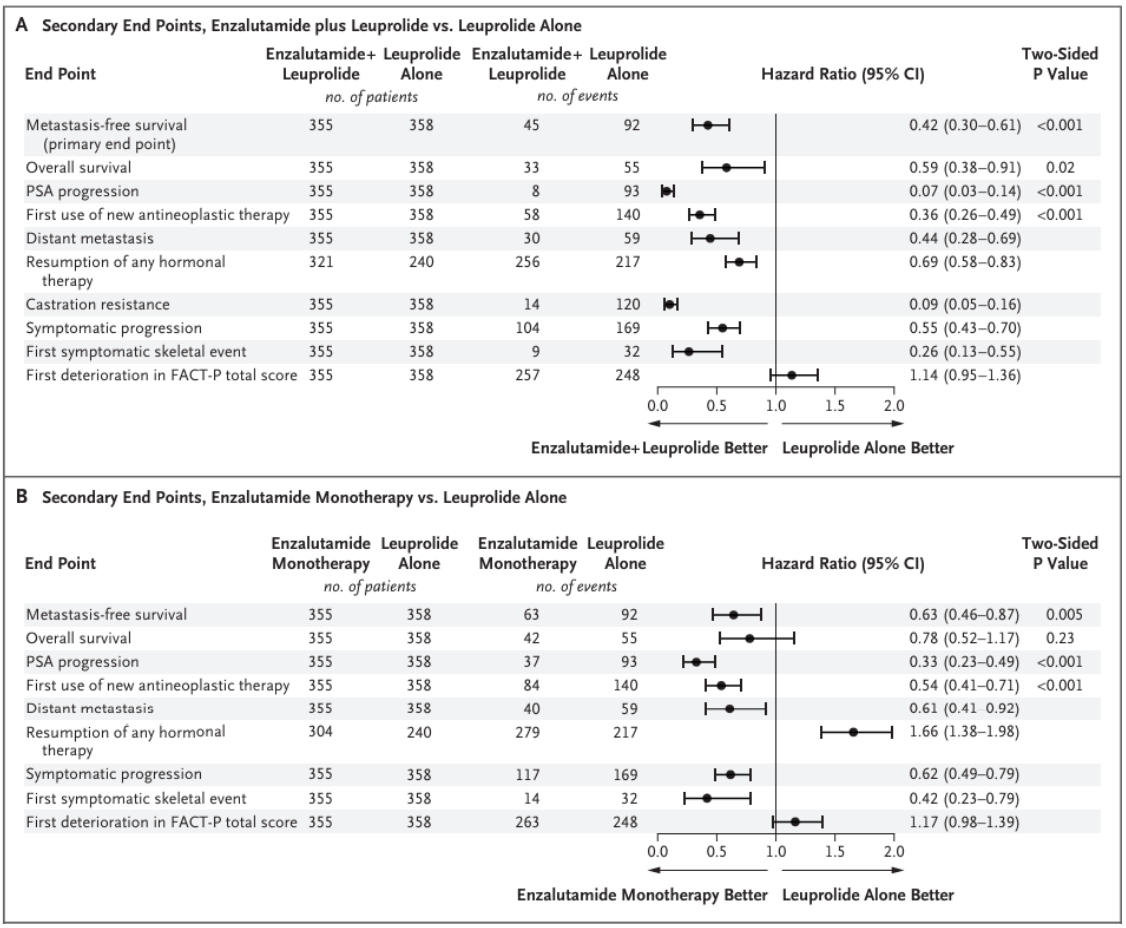


Figura 5. Forest Plot de subgrupos de variables secundarias del estudio EMBARK



A Secondary End Points, Enzalutamide plus Leuprolide vs. Leuprolide Alone

End Point	Enzalutamide+ Leuprolide (no. of patients)	Leuprolide Alone (no. of patients)	Enzalutamide+ Leuprolide (no. of events)	Leuprolide Alone (no. of events)	Hazard Ratio (95% CI)	Two-Sided P Value
Metastasis-free survival (primary end point)	355	358	45	92	0.42 (0.30–0.61)	<0.001
Overall survival	355	358	33	55	0.59 (0.38–0.91)	0.02
PSA progression	355	358	8	93	0.07 (0.03–0.14)	<0.001
First use of new antineoplastic therapy	355	358	58	140	0.36 (0.26–0.49)	<0.001
Distant metastasis	355	358	30	59	0.44 (0.28–0.69)	
Resumption of any hormonal therapy	321	240	256	217	0.69 (0.58–0.83)	
Castration resistance	355	358	14	120	0.09 (0.05–0.16)	
Symptomatic progression	355	358	104	169	0.55 (0.43–0.70)	
First symptomatic skeletal event	355	358	9	32	0.26 (0.13–0.55)	
First deterioration in FACT-P total score	355	358	257	248	1.14 (0.95–1.36)	

B Secondary End Points, Enzalutamide Monotherapy vs. Leuprolide Alone

End Point	Enzalutamide Monotherapy (no. of patients)	Leuprolide Alone (no. of patients)	Enzalutamide Monotherapy (no. of events)	Leuprolide Alone (no. of events)	Hazard Ratio (95% CI)	Two-Sided P Value
Metastasis-free survival	355	358	63	92	0.63 (0.46–0.87)	0.005
Overall survival	355	358	42	55	0.78 (0.52–1.17)	0.23
PSA progression	355	358	37	93	0.33 (0.23–0.49)	<0.001
First use of new antineoplastic therapy	355	358	84	140	0.54 (0.41–0.71)	<0.001
Distant metastasis	355	358	40	59	0.61 (0.41 0.92)	
Resumption of any hormonal therapy	304	240	279	217	1.66 (1.38–1.98)	
Symptomatic progression	355	358	117	169	0.62 (0.49–0.79)	
First symptomatic skeletal event	355	358	14	32	0.42 (0.23–0.79)	
First deterioration in FACT-P total score	355	358	263	248	1.17 (0.98–1.39)	

Seguridad (20,21)

El resumen integrado de seguridad, incluye datos de 8 estudios clínicos de enzalutamida en pacientes con CPHS no metastásico y metastásico y CPRC no metastásico y metastásico para respaldar el perfil de seguridad del estudio EMBARK (MDV3100-13). Además del estudio EMBARK en pacientes con CPHSnm, los datos de seguridad integrados incluyen:

- Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3 en pacientes con CPRCnm (PROSPER).
- Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3 en pacientes con CPHSm (ARCHES).
- Un estudio de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, en pacientes con CPRCm tratados previamente con quimioterapia basada en docetaxel (AFFIRM).
- Dos estudios de fase 3, aleatorizados y controlados con placebo, en pacientes con CPRCm no tratados con quimioterapia (PREVAIL y Asian PREVAIL).
- Dos estudios de fase 2 aleatorizados y controlados con bicalutamida en pacientes con CPRCm (TERRAIN) y con CPRC no metastásico o metastásico (STRIVE).

A excepción de los pacientes del brazo de enzalutamida en monoterapia del estudio EMBARK, todos los demás pacientes de estos estudios recibieron TDA para mantener los niveles de testosterona de castración. En conjunto, estos

estudios incluyeron 5110 pacientes tratados con enzalutamida 160 mg/día (± TDA) que constituyen la población de seguridad integrada y 2829 pacientes tratados con placebo más TDA.

Dado que en el estudio EMBARK se suspendió el tratamiento de los pacientes que tenían un PSA indetectable en la semana 36, se calculó una duración del tratamiento excluyendo el periodo de suspensión del mismo.

En el ensayo EMBARK la exposición al tratamiento fue más prolongada en el brazo de enzalutamida más TDA que en el brazo de placebo más TDA (mediana de 60,6 meses y 55,6 meses respectivamente). En el brazo de enzalutamida monoterapia la mediana fue de 60,4 meses. En cuanto a la duración del tratamiento tras la reintroducción al haber aumentado el PSA, tras la suspensión en los pacientes que tenían unas cifras de PSA indetectables en la semana 36, las medianas fueron de 35,5 meses en el brazo de enzalutamida más TDA (241 pacientes); 40,4 meses en el de enzalutamida en monoterapia (270 pacientes) y de 33,1 meses en el grupo de placebo más TDA (203 pacientes). Destacar que los brazos de enzalutamida en combinación o en monoterapia están diseñados de forma diferente y no comparativos: brazo ciego (combinación) y brazo abierto (monoterapia), lo que puede originar diferencias en el reporte de cualquier TEAEs.

Tabla 4. Resumen general de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) EMBARK.

Categoría n (%)	ENZA+TDA (n = 353)	PLACEBO +TDA (n = 354)	ENZA monoterapia (n = 354)
Cualquier TEAE	343 (97,2)	345 (97,5)	347 (98,0)
TEAE que llevan a suspender el tratamiento del estudio	60 (17,0)	32 (9,0)	55 (15,5)
TEAE que llevan a interrumpir el tratamiento del estudio	56 (15,9)	43 (12,1)	66 (18,6)
TEAE que llevan a modificar la dosis del tratamiento del estudio	25 (7,1)	16 (4,5)	56 (15,8)
TEAE grado ≥3	164 (46,5)	151 (42,7)	177 (50,0)
TEAE grave	123 (34,8)	112 (31,6)	131 (37,0)
TEAE grave grado ≥3	110 (31,2)	100 (28,2)	116 (32,8)
TEAE conlleva muerte	6 (1,7)	3 (0,8)	8 (2,3)
TEAE tratamiento relacionado	307 (87,0)	286 (80,8)	314 (88,7)
TEAE tratamiento relacionado grado 3	62 (17,6)	31(8,8)	57 (16,1)
TEAE tratamiento relacionado serio	26 (7,4)	8 (2,3)	17 (4,8)
TEAE tratamiento relacionado conlleva muerte	0	0	0
Grado 3 o 4 TEAE	164 (46,5)	149 (42,1)	175 (49,4)

Abreviaturas: n = número total de pacientes; ENZA= enzalutamida; TEAE = eventos adversos emergentes del tratamiento; TEAERT = eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento; TDA = terapia de deprivación androgénica. Nota: las modificaciones de dosis incluyen reducciones y suspensiones de dosis.

El tratamiento se suspendió en el estudio EMBARK para los pacientes que tenían PSA indetectable en la semana 36, se definió un período modificado de tratamiento-emergente para el análisis adicional de TEAE. Tabla 5.

- Para los pacientes en el estudio EMBARK cuyo tratamiento se suspendió debido a PSA indetectable en la semana 36, el período de tratamiento emergente modificado se definió como el período de tiempo de exposición al fármaco en estudio que comienza a partir de la fecha de la primera dosis del fármaco en estudio hasta 30 días después de la última dosis antes de la suspensión del tratamiento más el período de tiempo que comienza a partir de la fecha de la primera dosis en el reinicio del fármaco en estudio hasta un mínimo de 30 días después de la última dosis del tratamiento en estudio, o 1 día antes del día de inicio de la nueva terapia

con fármacos antineoplásicos. Si la fecha de la primera dosis en la reiniciación del fármaco del estudio era anterior a los 30 días después de la última dosis antes de la suspensión del tratamiento, entonces el periodo de tratamiento emergente modificado era el mismo que el periodo de tratamiento emergente.

- Para los pacientes cuyo tratamiento se suspendió debido a PSA indetectable en la semana 36, el periodo de tratamiento emergente modificado se definió como el periodo de tiempo de exposición al fármaco del estudio que comenzaba en la fecha de la primera dosis del fármaco del estudio hasta 30 días después de la última dosis previa a la suspensión del tratamiento más el periodo de tiempo que comenzaba en la fecha de la primera dosis en la reiniciación del fármaco del estudio hasta un mínimo de 30 días después de la última dosis del tratamiento del estudio, o el día de inicio de la nueva terapia con fármacos antineoplásicos - 1 día. Si la fecha de la primera dosis en el reinicio del fármaco del estudio era anterior a los 30 días después de la última dosis antes de la suspensión del tratamiento, entonces el periodo modificado de tratamiento emergente era el mismo que ese periodo en tratamiento.
- Para todos los demás pacientes (que nunca suspendieron el tratamiento por tener PSA detectable en la semana 36 en el estudio EMBARK), el periodo de inicio del tratamiento modificado fue el mismo que el periodo de inicio del tratamiento.

Tabla 5. Resumen global de acontecimientos adversos emergentes (TEAEs) del tratamiento utilizando el periodo modificado EMBARK.

Categoría n (%)	ENZA+TDA (n = 353)	PLACEBO +TDA (n = 354)	ENZA monoterapia (n = 354)
Cualquier TEAE	339 (96,0)	343 (96,9)	344 (97,2)
TEAE que llevan a suspender el tratamiento del estudio	58 (16,4)	31 (8,8)	55 (15,5)
TEAE que llevan a modificar la dosis del tratamiento del estudio	25 (7,1)	16 (4,5)	56 (15,8)
TEAE grado ≥3	135 (38,2)	132 (37,3)	155 (43,8)
TEAE grave	94 (26,6)	99 (28,0)	112 (31,6)
TEAET grado ≥3	85 (24,1)	87 (24,6)	100 (28,2)
TEAE conlleva muerte	6 (1,7)	3 (0,8)	8(2,3)
TEAE tratamiento relacionado	305 (86,4)	282 (79,7)	311 (87,9)
TEAE tratamiento relacionado grado 3	59 (16,7)	29 (8,2)	55 (15,5)
TEAET tratamiento relacionado	24 (6,8)	7 (2,0)	16 (4,5)
TEAE tratamiento relacionado conlleva muerte	0	0	0
Grado 3 o 4 TEAE	135 (38,2)	130 (36,7)	153 (43,2)

Abreviaturas; n = número total de pacientes; ENZA= enzalutamida; TEAE = eventos adversos emergentes del tratamiento; TEAERT = eventos adversos emergentes relacionados con el tratamiento; TDA = terapia de deprivación androgénica. Nota: las modificaciones de dosis incluyen reducciones y suspensiones de dosis.

Se notificaron TEAEs relacionados con el fármaco en el 87% de los pacientes en enzalutamida más TDA, el 80,8% en el placebo más TDA y el 88,7% en enzalutamida en monoterapia. Los porcentajes en EMBARK son superiores a los porcentajes notificados para el Pool de ensayos evaluados: 66,8% en enzalutamida más TDA y 53,9% en placebo más TDA. Esto podría explicarse por la exposición más prolongada en EMBARK en comparación con el Pool. Cabe señalar que el número de TEAEs relacionados con el fármaco es ligeramente superior con enzalutamida en monoterapia que con enzalutamida en combinación con TDA.

Se notificaron TEAEs de grado ≥3 en el 46,5% de los pacientes en enzalutamida más TDA, el 42,7% en placebo más TDA y el 50% en enzalutamida en monoterapia. Los TEAEs ≥3 notificados con mayor frecuencia en en enzalutamida más TDA fueron hipertensión (6,8% enzalutamida más TDA; 5,1% placebo más TDA; 5,4% enzalutamida en monoterapia), síncope (4,2% enzalutamida más TDA; 1,7% en placebo más TDA; 2% en enzalutamida en monoterapia) y fatiga (3,4% en enzalutamida más TDA; 1,4% en placebo más TDA; 4% en enzalutamida en monoterapia). Las incidencias fueron mayores en EMBARK que en el Pool de ensayos de enzalutamida, probablemente como reflejo de la exposición más prolongada en el estudio EMBARK.

Se produjo cardiopatía isquémica en el 5,4% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA y en el 9% de los pacientes tratados con enzalutamida en monoterapia. Ningún paciente tratado con enzalutamida más TDA y un paciente (0,3%) tratado con enzalutamida en monoterapia presentaron un episodio de cardiopatía isquémica que causó la muerte.

En el estudio EMBARK, se observó ginecomastia (todos los grados) en 29 de 353 pacientes (8,2%) tratados con enzalutamida más TDA y en 159 de 354 pacientes (44,9%) tratados con enzalutamida en monoterapia. No se observó ginecomastia de grado 3 o superior en ningún paciente tratado con enzalutamida más TDA, y se observó en 3 pacientes (0,8%) tratados con enzalutamida en monoterapia. Además, se observó dolor en el pezón (todos los grados) en 11 de 353 pacientes (3,1%) que fueron tratadas con enzalutamida más TDA y en 54 de 354 pacientes (15,3%) que fueron tratadas con enzalutamida en monoterapia. No se observó dolor de pezón de grado 3 o superior en ninguna paciente tratada con enzalutamida más TDA ni con enzalutamida en monoterapia.

Tabla 6. Resumen general de las reacciones adversas emergentes de especial interés del tratamiento preespecificadas.

Categoría n (%)	ENZA+TDA (n = 353)	PLACEBO +TDA (n = 354)	ENZA monoterapia (n = 354)
Convulsiones	4 (1,1)	0	3 (0,8)
Hipertensión	89 (25,2)	74 (20,9)	77 (21,8)
Disminución del recuento de neutrófilos	4 (1,1)	8 (2,3)	3 (0,8)
Deterioro cognitivo y de la memoria	53 (15,0)	23 (6,5)	50 (14,1)
Cardiopatía isquémica	19 (5,4)	20 (5,6)	32 (9,0)
Otros eventos cardiovasculares seleccionados	18 (5,1)	17 (4,8)	13 (3,7)
Síndrome de encefalopatía reversible posterior	0	0	0
Fatiga	178 (50,4)	134 (37,9)	191 (54,0)
Trastorno renal	21 (5,9)	10 (2,8)	14 (4,0)
Segunda neoplasia primaria	23 (6,5)	18 (5,1)	19 (5,4)
Caída	74 (21,0)	51 (14,4)	56 (15,8)
Fractura	65 (18,4)	48 (13,6)	39 (11,0)
Pérdida del conocimiento	20 (5,7)	12 (3,4)	12 (3,4)
Trombocitopenia	4 (1,1)	7 (2,0)	4 (1,1)
Acontecimientos musculoesqueléticos	163 (46,2)	148 (41,8)	158 (44,6)
Reacciones adversas cutáneas graves	1 (0,3)	0	0
Angioedema	9 (2,5)	5 (1,4)	7 (2,0)
Erupción	29 (8,2)	27 (7,6)	30 (8,5)
Trastorno hepático	17 (4,8)	32 (9,0)	13 (3,7)

Tabla 7. Eventos adversos emergentes del tratamiento experimentados por ≥ 5% de los pacientes del estudio EMBARK.

Evento n (%)	ENZA+TDA (n = 353)	PLACEBO +TDA (n = 354)	ENZA monoterapia (n = 354)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	25 (7,1)	12 (3,4)	17 (4,8)
Anemia	25 (7,1)	12 (3,4)	17 (4,8)
Trastornos oculares	17 (4,8)	20 (5,6)	22 (6,2)
Cataratas	17 (4,8)	20 (5,6)	22 (6,2)
Trastornos gastrointestinales	110 (31,2)	70 (19,8)	108 (30,5)
Diarrea	49 (13,9)	31(8,8)	46 (13,0)
Estreñimiento	46 (13,0)	31(8,8)	34 (9,6)
Náuseas	42 (11,9)	29 (8,2)	54 (15,3)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	191 (54,1)	159 (44,9)	202 (57,1)
Fatiga	151 (42,8)	116 (32,8)	165 (46,6)
Astenia	39 (11,0)	21(5,9)	39 (11,0)
Edema periférico	27 (7,6)	37 (10,5)	31 (8,8)
Infecciones e Infestaciones	98 (27,8)	99 (28,0)	112 (31,6)
COVID-19	27 (7,6)	36 (10,2)	44 (12,4)
Infección urinaria	27 (7,6)	26 (7,3)	37 (10,5)
Nasofaringitis	25 (7,1)	22 (6,2)	31(8,8)
Infección de las vías respiratorias altas	21(5,9)	25 (7,1)	22 (6,2)
Bronquitis	19 (5,4)	12 (3,4)	10 (2,8)
Lesiones. Envenenamiento y complicaciones del procedimiento	84 (23,8)	63 (17,8)	66 (18,6)
Caída	74 (21,0)	51 (14,4)	56 (15,8)
Fractura costal	29 (8,2)	23 (6,5)	20 (5,6)
Aumento de peso	27 (7,6)	30 (8,5)	17 (4,8)
Disminución del peso	24 (6,8)	12 (3,4)	39 (11,0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	44 (12,5)	32 (9,0)	40 (11,3)
Disminución del apetito	27 (7,6)	15 (4,2)	32 (9,0)
Diabetes mellitus de tipo 2	17 (4,8)	18 (5,1)	10 (2,8)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	169 (47,9)	142 (40,1)	158 (44,6)
Artralgia	97 (27,5)	75 (21,2)	81 (22,9)
Dolor de espalda	60 (17,0)	54 (15,3)	62 (17,5)
Dolor en las extremidades	41 (11,6)	36 (10,2)	40 (11,3)
Dolor de cuello	16 (4,5)	18 (5,1)	14 (4,0)
Espasmos musculares	14 (4,0)	19 (5,4)	9 (2,5)

Trastornos del sistema nervioso	84 (23,8)	69 (19,5)	86 (24,3)
Mareos	39 (11,0)	37 (10,5)	41 (11,6)
Dolor de cabeza	39 (11,0)	32 (9,0)	41 (11,6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	29 (8,2)	32 (9,0)	159 (44,9)
Ginecomastia	29 (8,2)	32 (9,0)	159 (44,9)
Respiratorio Trastornos Torácicos y Mediastínicos	59 (16,7)	49 (13,8)	52 (14,7)
Disnea	30 (8,5)	25 (7,1)	19 (5,4)
Epistaxis	19 (5,4)	2 (0,6)	18 (5,1)
Tos	18 (5,1)	24 (6,8)	19 (5,4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	57 (16,1)	31(8,8)	48 (13,6)
Piel seca	22 (6,2)	10 (2,8)	17 (4,8)
Erupción cutánea	22 (6,2)	23 (6,5)	22 (6,2)
Alopecia	19 (5,4)	4 (1,1)	13 (3,7)
Trastornos vasculares	265 (75,1)	232 (65,5)	126 (35,6)
Sofoco	243 (68,8)	203 (57,3)	77 (21,8)
Hipertensión	82 (23,2)	69 (19,5)	67 (18,9)

En relación a la suspensión de tratamiento en el estudio EMBARK, en el grupo de enzalutamida más TDA, los TEAEs más frecuentes (≥ 1%) que condujeron a la interrupción del fármaco del estudio fueron fatiga (3,4% enzalutamida más TDA frente a 1,1% placebo más TDA), sofocos (2,0% frente a 1,1%) y náuseas (1,1% frente a 0,3%). En el grupo de enzalutamida en monoterapia, los TEAEs más frecuentes (≥ 1%) que condujeron a la interrupción del fármaco del estudio fueron fatiga (2,3%) y astenia (1,4%). La tasa de TEAEs que llevaron a la interrupción fue mayor en el grupo de enzalutamida más TDA (17%) y en el grupo de enzalutamida en monoterapia (15,5%) que en el grupo de placebo (9%).

En cuanto a las interrupciones de dosis, enzalutamida más TDA, los TEAEs más frecuentes (≥ 1%) que dieron lugar a una interrupción de la dosis fueron fatiga (2,8% enzalutamida más TDA frente a 1,7% placebo más TDA), hipertensión (2,8% frente a 1,1%) y cefalea (1,1% frente a 0,3%). En el grupo de enzalutamida en monoterapia, los TEAEs más frecuentes (≥ 1%) que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron fatiga (4,2%), cefalea (1,4%) y mareos, astenia y disminución de peso (1,1% cada uno). Los TEAEs que provocaron interrupciones de la dosis se informaron con una frecuencia del 15,9% en el

grupo de enzalutamida más TDA, 12,1 % en el grupo de placebo y 18,6 % en el grupo de enzalutamida en monoterapia. La mayoría de los pacientes que sufrieron interrupciones de dosis, sólo tuvieron una interrupción de dosis (11,6% en enzalutamida más TDA, frente a 12,1% en placebo más TDA, frente a 15,5% en enzalutamida en monoterapia).

Y por último en cuestión de reducciones de dosis, enzalutamida más TDA, los TEAES más frecuentes (≥ 1%) que dieron lugar a una reducción de la dosis fueron fatiga (2,3%) e hipertensión (1,4%). En el grupo abierto enzalutamida en monoterapia, fueron fatiga (7,9%), astenia (2,0%) y ginecomastia (1,4%).

Se notificaron 33 muertes (9,3%) en el brazo de enzalutamida más TDA; 42 muertes (11,9%) en el brazo de enzalutamida en monoterapia y 55 (15,5%) en el brazo de placebo más TDA a fecha de corte de la base de datos, siendo el motivo principal la progresión de la enfermedad al tratamiento (3,4% vs 5,4% vs 6,2% respectivamente).

No se ha recibido nueva información significativa para enzalutamida durante el último periodo de notificación que haya tenido un impacto en el perfil de seguridad establecido o en la caracterización del riesgo de los problemas de seguridad.

Discusión

La siguiente discusión se basa en los resultados del estudio MDV3100-13 (EMBARK), un estudio de fase 3, aleatorizado, de enzalutamida más TDA, enzalutamida en monoterapia y placebo más TDA en hombres con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo (CPHSnm) que progresa (RBQ) tras un tratamiento definitivo.

Los pacientes seleccionados en este estudio representan una población con alto riesgo de desarrollar metástasis, definida en este caso por un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA-DT) ≤9 meses y niveles de PSA en cribado ≥1 ng/mL para aquellos con prostatectomía radical previa o 2 ng/mL por encima del nadir para pacientes tratados solo con radioterapia primaria radical previa. Esto indica que se consideraron únicamente los niveles de PSA para definir esta población de alto riesgo. Las Guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) de 2023 (31) para el cáncer de próstata también incluyen como factores de alto riesgo el grado ISUP y el tiempo hasta la recidiva bioquímica, aspectos que no se tuvieron en cuenta en el ensayo EMBARK, por lo que difiere en su enfoque respecto a otras sociedades científicas. En un análisis *post hoc* presentado en el Congreso de la Asociación Europea de Urología 2024, hubo concordancia en el 80% de los pacientes incluidos en el ensayo EMBARK y los criterios de RBQ de alto riesgo de la EAU.

El estudio fue doble ciego para la comparación entre enzalutamida más TDA y placebo más TDA, pero abierto para enzalutamida en monoterapia, debido a la imposibilidad de enmascarar las inyecciones de análogos de la LHRH. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la evaluación del PSA en la semana 36. Si los niveles de PSA eran indetectables (<0,2 ng/mL) en este momento, se suspendía el tratamiento, que podía reanudarse si posteriormente los niveles de PSA aumentaban a ≥2,0 ng/mL para los participantes con prostatectomía previa o a ≥5,0 ng/mL para los participantes sin prostatectomía.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de la combinación de enzalutamida más TDA en comparación con la monoterapia de TDA, y como objetivo secundario, comparar enzalutamida en monoterapia con la TDA. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de metástasis (SLM). La relevancia de este criterio, en términos de beneficio clínico en un contexto no metastásico, se había discutido previamente durante la evaluación del estudio PROSPER. Se supone que retrasar el desarrollo de metástasis conlleva un beneficio directo, dado que las lesiones sintomáticas representan una carga significativa para los pacientes. Sin embargo, se reconoce que algunas formas de enfermedad metastásica pueden evolucionar lentamente y permanecer asintomáticas durante mucho tiempo. Cabe destacar que en el estudio PROSPER, así como en el estudio de apalutamida en CPRCnm (SPARTAN), el beneficio en SLM se tradujo en una ventaja en la SG. Los criterios de valoración secundarios incluyen el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el primer uso de un nuevo tratamiento antineoplásico y la SG, todos considerados adecuados en el ensayo EMBARK para evaluar la eficacia del tratamiento.

La aleatorización se estratificó según el valor del PSA en cribado (≤10 ng/mL frente a >10 ng/mL), PSA-DT (≤3 meses frente a >3 a ≤9 meses) y la terapia hormonal previa. Estos tres factores se consideran de valor pronóstico, por lo que es acertado predefinir estos subgrupos para análisis.

Hasta el corte de datos (31-Ene-2023), se aplicaron cuatro enmiendas al protocolo. La enmienda 4 (29-oct-2021) incluyó algunos cambios relevantes en el criterio de valoración primario (el criterio de valoración primario se repotenció y se eliminó el análisis intermedio de SLM). Estos cambios se basaron, principalmente en los resultados de los estudios PROSPER (25) y SPARTAN (26) de enzalutamida y apalutamida, respectivamente, en CRPCnm, además de una subpoblación de la plataforma STAMPEDE (19) similar a la población del estudio EMBARK. En estos estudios, las Hazard Ratio para la SLM HR: 0,29 (0,24- 0,35) y HR: 0,28 (0,23-0,35) para PROSPER y SPARTAN, respectivamente, y HR: 0,53 (0,44-0,64) para STAMPEDE fueron inferiores al HR objetivo original para la SLM (0,65) en el estudio EMBARK. Por lo tanto, se repotenció el criterio de valoración primario, con el objetivo de un HR inferior de 0,58, y se eliminó el análisis intermedio de la SLM. Estos estudios se publicaron antes de que se emitiera la enmienda 4.

Los pacientes con al menos una desviación importante del protocolo fueron 51 de 1068, con un ligero desequilibrio hacia un mayor porcentaje en el brazo de monoterapia con enzalutamida: 23 de 355 (6,5%) en el brazo de enzalutamida en monoterapia frente a 11 de 358 (3,1%) en el brazo de placebo. La desviación del protocolo notificada con más frecuencia fue "Cumplimiento del PI" (4,5% frente a 1,7%). Esta tendencia fue similar en el brazo de enzalutamida más TDA (4,5% frente a 2,5%).

Se incluyeron 1813 participantes, asignando aleatoriamente a 1068 de ellos a los grupos de tratamiento: 355 al grupo de enzalutamida más TDA, 358 al grupo de placebo más TDA y 355 al grupo de enzalutamida en monoterapia, en una proporción 1:1:1. Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los tres grupos. La mediana de edad global en el momento de la aleatorización fue de 69 años (rango: 49,0 - 93,0), con un 23,4% de pacientes ≥75 años, representando así una población típica de cáncer de próstata. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (83,2%), seguidos de asiáticos (7,3%) y negros (4,4%). Se observaron ligeras diferencias en los brazos de tratamiento, especialmente en pacientes con PSA-DT >3 - ≤6 meses frente a >6 - ≤9 meses, con una mayor proporción de pacientes de peor pronóstico en el grupo de enzalutamida más TDA. Además del PSA-DT, existen otros factores de riesgo de mal pronóstico que suelen considerarse en la gestión del tratamiento en este entorno de RBQ. La mediana de la puntuación total de Gleason basal fue de 7 en todos los grupos, con la mayoría de los participantes clasificados en el grupo de puntuación de Gleason media (5-7) y solo un tercio en el grupo de puntuación de Gleason alta (8-10).

Respecto a la suspensión del tratamiento, establecida en el protocolo para pacientes con PSA indetectable en la semana 36, 321 (90,9%) pacientes del grupo de enzalutamida más TDA, 240 (67,8%) del grupo de placebo más TDA y 304 (85,9%) del grupo de enzalutamida en monoterapia suspendieron el tratamiento por esta razón. La mayoría de estos pacientes requirieron reiniciar el tratamiento, con un porcentaje relativo menor en el grupo de enzalutamida más TDA (75,1% frente a 84,6% en el grupo de placebo más TDA y 88,2% en el grupo de enzalutamida en monoterapia). Hubo 80 (22,7%) pacientes en el brazo de combinación, 37 (10,5%) en el grupo de TDA y 34 (9,6%) en el brazo de enzalutamida en monoterapia que suspendieron el tratamiento y nunca lo reiniciaron.

Se demostró una mejora en la SLM en el brazo de enzalutamida más TDA en comparación con el grupo de placebo más TDA, con una razón de riesgos (HR) de 0,424 (0,296, 0,607; p <0,0001). La mediana de SLM no se alcanzó en ninguno de estos dos brazos de tratamiento, y la mediana de seguimiento fue de aproximadamente 61 meses en ambos grupos. En el análisis, el número de pacientes censurados fue elevado: 310 (87,3%) en el brazo de enzalutamida más TDA y 266 (74,3%) en el brazo de TDA. La mayoría de los pacientes fueron censurados por no evidencia de enfermedad metastásica o muerte. Sin embargo, 36 (10,1%) pacientes en el brazo de enzalutamida más TDA y 67 (18,7%) en el brazo de tratamiento placebo más TDA fueron censurados por iniciar una terapia antineoplásica posterior, mostrando un desequilibrio a favor del brazo de combinación.

Los resultados secundarios también mostraron beneficios en SLM para enzalutamida en monoterapia en comparación con la TDA, con un HR de 0,631 (0,456, 0,871; p= 0,0049). No se alcanzó la mediana de SLM para el grupo de enzalutamida en monoterapia. Un total de 292 (82,3%) pacientes en el brazo de enzalutamida y 266 (74,3%) en el brazo de TDA fueron censurados, en su mayoría porque no se produjo ningún evento. De nuevo, se observó un desequilibrio a favor del brazo de enzalutamida en cuanto a los pacientes censurados por iniciar un tratamiento antineoplásico.

Otros criterios de valoración secundarios incluyeron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta la necesidad de un nuevo tratamiento antineoplásico y la SG, los cuales mostraron un resultado estadísticamente significativo, salvo la SG que mostró una tendencia favorable para la combinación de enzalutamida y TDA, así como para enzalutamida en monoterapia en comparación con la TDA sola. Se observó una tendencia positiva para enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA (HR = 0,782 [0,523; 1,170]), aunque este beneficio no fue tan marcado como en el brazo de combinación. Los análisis de subgrupos para la SG fueron, en general, coherentes con los resultados primarios, aunque el número limitado de eventos impide llegar a conclusiones definitivas. A pesar de la escasez de datos sobre SG, parece improbable que enzalutamida, ya sea combinada con TDA o en monoterapia, tenga un efecto adverso sobre la

supervivencia en comparación con la TDA sola. La EMA ha recomendado que Astellas®, el titular de la autorización de comercialización, proporcione los resultados finales del estudio EMBARK, incluidos los datos de SG, una vez disponibles, para una evaluación más completa.

Todos los demás criterios de valoración secundarios favorecieron claramente la combinación de enzalutamida y TDA. También se identificó una tendencia positiva para enzalutamida en monoterapia frente a la TDA, aunque el beneficio no fue tan pronunciado como en la combinación. El efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos evaluados para la variable de SLM, mostrando un resultado favorable a nivel estadístico para el brazo de enzalutamida más TDA, excepto en pacientes con un PSA-DT <3 meses (pudiendo no alcanzar la significación estadística por el reducido número de pacientes de esta cohorte), PSA-DT de entre 6 y 9 meses, pacientes de Norteamérica y aquellos sin prostatectomía previa. En el grupo de enzalutamida en monoterapia, los resultados no mostraron la misma consistencia. Es necesario seguir definiendo qué pacientes se consideran de alto riesgo, ya que basarse únicamente en el PSA-DT parece indicar que aquellos con un PSA-DT más cercano a los 9 meses no se benefician tanto como los pacientes con una duplicación del PSA más agresiva,

Una mayor proporción de pacientes en el grupo de enzalutamida más TDA se mantuvo libre de tratamiento dos años después de la suspensión en la semana 36, con niveles indetectables de PSA: 34,6% frente al 27,1% en el grupo de placebo más TDA. Esta proporción fue notablemente menor (14,1%) en el brazo de enzalutamida en monoterapia. Como era de esperar, los niveles de testosterona se mantuvieron en rangos fisiológicos durante todo el tratamiento en los pacientes del grupo de enzalutamida en monoterapia, lo que también se reflejó en el perfil de seguridad de esta opción terapéutica en comparación con la combinación.

La mayoría de los pacientes del estudio EMBARK que suspendieron el tratamiento necesitaron reiniciarlo, y aunque la interrupción del tratamiento podría ser una opción para reducir la toxicidad, no es posible determinar si esta estrategia afecta la eficacia en comparación con una administración continua. Sin embargo, se demostró un claro beneficio para la combinación de enzalutamida y TDA, independientemente de que un elevado número de pacientes interrumpiera el tratamiento en la semana 37 (aunque la mayoría de ellos lo reiniciaron). En cualquier caso, los criterios establecidos para interrumpir y reintroducir el tratamiento en el protocolo del estudio eran adecuados y estaban en consonancia con las guías. La supervivencia libre de progresión 2 (SLP2) se incluyó como criterio de valoración exploratorio. Un total de 36 (10,1%) pacientes del grupo de enzalutamida más TDA, 63 (17,6%) pacientes del grupo de placebo más TDA y 48 (13,5%) pacientes del grupo de enzalutamida en monoterapia sufrieron una progresión de la enfermedad que requirió tratamiento posterior. El HR fue de 0,521 (0,345; 0,786) para la comparación enzalutamida más TDA y de 0,739 (0,507; 1,077) para la monoterapia, en comparación con la TDA, sugiriendo que la combinación es superior a enzalutamida en monoterapia en esta variable exploratoria.

También se evaluó el tiempo hasta el deterioro de la puntuación total FACT-P, sin identificar diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento. En resumen, enzalutamida en monoterapia es superior a la TDA sola, pero no alcanza el mismo nivel de beneficio que la combinación de enzalutamida y TDA. Por lo tanto, la combinación con TDA se considera la opción de tratamiento preferente, salvo en casos donde la adición de TDA podría resultar en una toxicidad o riesgo inaceptables.

La principal base de seguridad para esta indicación proviene del estudio EMBARK. Las comparaciones directas de enzalutamida en monoterapia con otros grupos de tratamiento tienen limitaciones, ya que el grupo de monoterapia era abierto. Esta indicación se refiere a etapas más tempranas de la enfermedad, lo que implica que los pacientes generalmente están en mejor estado de salud que aquellos incluidos en estudios previos y se supone que su esperanza de vida también es mayor.

En el estudio EMBARK, casi todos los pacientes de los tres grupos experimentaron algún evento adverso relacionado con el tratamiento (TEAE): 97,2% en el grupo de enzalutamida más TDA, 97,5% en el grupo de placebo más TDA, y 98% en el grupo de enzalutamida en monoterapia. Estos porcentajes son ligeramente superiores en comparación con el

Pool de todos los ensayos de seguridad, lo cual podría explicarse por la mayor duración de la exposición al tratamiento en EMBARK.

Los TEAE más frecuentemente reportados en EMBARK coincidieron con el perfil de seguridad conocido de enzalutamida. Sin embargo, se observó una tendencia hacia un incremento en las tasas de notificación de algunos eventos adversos en comparación con el Pool, probablemente debido a la mayor exposición al tratamiento en EMBARK. Las diferencias observadas en la incidencia de sofocos (68,8% en enzalutamida más TDA en EMBARK frente a 23,1% en enzalutamida más TDA en el Pool; 57,3% en placebo más TDA en EMBARK frente a 17% en el Pool) podrían explicarse por las características basales de los pacientes, especialmente su estado hormonal y los niveles de testosterona al inicio del estudio. En EMBARK, los pacientes debían tener un nivel sérico de testosterona ≥150 ng/dL en el momento del cribado (niveles fisiológicos), mientras que la mayoría de los estudios en el Pool incluían pacientes con resistencia a la castración, requiriendo niveles bajos de testosterona debido a castración quirúrgica o médica antes de ingresar en el estudio.

Se reportaron TEAE de grado ≥3 en el 46,5% de los pacientes con enzalutamida más TDA, en el 42,7% de los pacientes con placebo más TDA y en el 50% de los pacientes con enzalutamida en monoterapia. Los TEAE graves más frecuentes de grado ≥3 en el grupo de enzalutamida más TDA fueron hipertensión (6,8% en enzalutamida más TDA, 5,1% en placebo más TDA, 5,4% en enzalutamida en monoterapia), síncope (4,2% en enzalutamida más TDA, 1,7% en placebo más TDA, 2% en enzalutamida en monoterapia) y fatiga (3,4% en enzalutamida más TDA, 1,4% en placebo más TDA, 4% en enzalutamida en monoterapia). Las incidencias fueron mayores en EMBARK que en el Pool, reflejando probablemente la mayor duración de la exposición en EMBARK.

El aumento en la tasa de TEAE relacionados con enzalutamida en monoterapia, en comparación con enzalutamida más TDA, se debe principalmente a la mayor incidencia de ginecomastia, con un 42,9% en el grupo de enzalutamida en monoterapia frente a un 6,5% en el grupo de enzalutamida más TDA y un 7,9% en el grupo de placebo más TDA. Sin la administración de TDA, los niveles de testosterona sérica permanecen más elevados, lo que está asociado con una mayor incidencia de estos eventos adversos cuando se administra enzalutamida en monoterapia. Además, la disminución de la libido y la disfunción eréctil son TEAE que pueden afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes, reportándose con una frecuencia similar en los tres grupos del estudio. Esto sugiere que la omisión de la TDA no se traduce en mejoras significativas en la función sexual de los pacientes.

En total, se registraron 33 (9,3%) muertes en el grupo de enzalutamida más TDA, 55 (15,5%) en el grupo de placebo más TDA y 42 (11,9%) en el grupo de enzalutamida en monoterapia. La tasa de mortalidad es significativamente menor en EMBARK en comparación con estudios de fase 3, probablemente debido a que los pacientes en EMBARK se encontraban en etapas más tempranas de la enfermedad y, por ende, en mejor estado de salud general. La principal causa de muerte fue la progresión de la enfermedad (0,6% en enzalutamida más TDA, 0% en placebo más TDA y 0,3% en enzalutamida en monoterapia).

Ninguno de los TEAE de causa desconocida que condujeron a la muerte en ninguno de los grupos se consideró relacionado con el tratamiento. Sin embargo, es importante destacar que no se puede descartar completamente la posible contribución de enzalutamida a las muertes por causas cardíacas, aunque existen varios factores de confusión que podrían influir en estos resultados.

Los eventos adversos de especial interés se seleccionaron en función de los riesgos previamente identificados y la información proporcionada por las autoridades regulatorias. En la comparación entre enzalutamida más TDA y enzalutamida en monoterapia, es notable el incremento de cardiopatía isquémica en los pacientes que recibieron enzalutamida en monoterapia: 9% frente a 5,4% en enzalutamida más TDA y 5,6% en placebo más TDA. Esto sugiere que el riesgo para los pacientes que reciben enzalutamida en monoterapia podría ser mayor que para aquellos que reciben enzalutamida en combinación con TDA.

En cuanto a los resultados de laboratorio, no se identificaron anomalías relevantes. Comparando con el periodo de tratamiento modificado, las tendencias son similares o ligeramente inferiores, lo que sugiere que la suspensión del tratamiento no reduce significativamente la frecuencia de eventos adversos.

La frecuencia de TEAE y TEAE ≥3 aumenta con la edad de los pacientes. Las diferencias en el porcentaje de TEAE que llevaron a la interrupción de la dosis entre los brazos de enzalutamida más TDA y placebo más TDA fueron mayores en el estudio EMBARK comparado con el Pool (17% frente a 9% en EMBARK; 16% frente a 15,4% en el Pool), probablemente debido a la mayor exposición al tratamiento en EMBARK.

La frecuencia de TEAE que resultaron en la interrupción o reducción de la dosis fue mayor en el brazo de enzalutamida en monoterapia comparado con enzalutamida más TDA, aunque la toxicidad parece controlarse mediante estas interrupciones y reducciones, resultando en una menor tasa de discontinuación del tratamiento. Las diferencias en el perfil de TEAE entre enzalutamida más TDA y enzalutamida en monoterapia parecen estar relacionadas principalmente con la supresión de los niveles de testosterona (y posiblemente de estrógenos), lo que se refleja en una mayor incidencia de ginecomastia y otros eventos relacionados a nivel mamario.

En el contexto no metastásico y en una población de pacientes relativamente más jóvenes y sanos, con una esperanza de vida más larga en comparación con el contexto metastásico, algunas reacciones adversas de enzalutamida, como el deterioro cognitivo y de la memoria, las convulsiones, el riesgo de fracturas y neoplasias secundarias, aunque con una incidencia similar o inferior, adquieren una mayor relevancia clínica y, a largo plazo, pueden impactar la calidad de vida de los pacientes, lo cual debe ser considerado. Un problema potencial es la resistencia cruzada (28,29) entre las nuevas terapias hormonales observada en diversos ensayos clínicos sobre tratamiento secuencial en el cáncer de próstata metastásico, tanto en etapas hormonosensibles como resistentes a la castración, que podría limitar las opciones de tratamiento en caso de progresión a la fase metastásica.

En esta fase, la incertidumbre se mantiene debido al bajo número de pacientes del brazo de enzalutamida más TDA (16,3%) y del grupo de enzalutamida en monoterapia (23,7%) que han recibido tratamiento posterior. Como era de esperar, algunos de estos pacientes recibieron docetaxel en una etapa avanzada de la enfermedad, pero un número significativo de pacientes, especialmente del grupo TDA, recibió tratamiento con leuprorelina como terapia posterior. Todo esto nos lleva a esperar los resultados finales del ensayo EMBARK para resolver estas incertidumbres.

Entre las posibles alternativas terapéuticas, como se ha comentado anteriormente, se encontraría abiraterona más TDA del protocolo STAMPEDE (19). STAMPEDE es un ensayo de múltiples brazos que ha reportado los resultados de varios ensayos de fase III integrados en su protocolo. Se evaluó la adición de abiraterona o abiraterona más enzalutamida a la TDA durante 2 años para la indicación de CPHSnm. Los criterios de alto riesgo no son los mismos que los del protocolo del ensayo EMBARK, siendo: pacientes que presentaban adenocarcinoma de próstata confirmado histológicamente, PS ECOG de 0-2, no presentaban metástasis a distancia en las pruebas de imagen convencionales y ganglios positivos o, en caso de ganglios negativos, eran de alto riesgo (definido por tener al menos dos de las siguientes características: estadio tumoral T3 o T4, puntuación total de Gleason de 8-10, y concentración de antígeno prostático específico [PSA] ≥40 ng/mL) o recidiva con características de alto riesgo (≤12 meses de total TDA con un intervalo de ≥12 meses sin tratamiento y una concentración de PSA ≥4 ng/mL con un tiempo de duplicación de <6 meses o una concentración de PSA ≥20 ng/mL). Se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa confirmada (p. ej., angina angina grave, infarto de miocardio reciente o antecedentes de insuficiencia cardiaca). Como características demográficas a destacar que hasta el 81% de los pacientes del brazo de estudio con abiraterona recibieron radioterapia, lo que supone ya en principio diferencias respecto a la población del estudio EMBARK (no candidatos a radioterapia de rescate), además de las cifras de PSA≥40 ng/mL para considerar paciente de alto riesgo de recaída. A continuación, se presentan los resultados de abiraterona más TDA, ya que la adición de enzalutamida a la combinación anterior no presentaba una mejoría en resultados de supervivencia respecto a abiraterona sola y además una mayor toxicidad, por lo que no se considera la combinación de abiraterona más TDA junto con enzalutamida como una opción a tener en cuenta en estos pacientes.

Fueron aleatorizados 1974 pacientes no metastásicos en ambos ensayos (455 al grupo de control y 459 al grupo de terapia combinada del ensayo con abiraterona, y 533 al grupo de control y 527 al grupo de terapia combinada del ensayo de abiraterona y enzalutamida). La mediana de edad fue de 68 años, la mediana del nivel de PSA fue de 34 ng/ml, el 39% de la población tenía ganglios positivos y el 3% había recaído a nivel de PSA después del tratamiento previo, lo que

conlleva una población menor a con estas características de recaída bioquímica. La mediana de seguimiento fue de 72 meses en el ensayo con abiraterona y 60 meses en el ensayo de abiraterona y enzalutamida.

El análisis de subgrupos pre-especificado incluyó 294 eventos de SLM en el estudio de abiraterona y 192 en el estudio de abiraterona más enzalutamida. Se observó un fuerte efecto en cada estudio por separado (ensayo con abiraterona HR 0,54, IC 95% 0,43-0,68, p<0,0001; ensayo con abiraterona y enzalutamida HR 0,53, IC 95% 0,39-0,71, p<0,0001), sin evidencia de diferencias en el efecto del tratamiento (interacción HR 1,02, IC 95% 0,70-1,50, p=0,91). Se produjeron 237 muertes en el estudio de abiraterona y 146 muertes en el estudio de abiraterona más enzalutamida (ensayo de abiraterona HR 0,63, IC 95% 0,48-0,82, p=0,0005; ensayo de abiraterona y enzalutamida HR 0,54, IC 95% 0,39-0,76, p=0,0004).

En relación a las variables secundarias, para la SG a los 6 años, el 77% de los pacientes en los grupos de control sobrevivieron frente al 86% en los grupos de terapia combinada (abiraterona con o sin enzalutamida). Respecto a la SLM, se produjeron 138 eventos de progresión radiológica o clínica o muerte por cáncer de próstata en los grupos de terapia combinada (abiraterona con o sin enzalutamida) y 277 en los grupos de control (HR 0,44, IC 95% 0,36-0,54, p<0,0001).

Los acontecimientos adversos frecuentes de grado ≥3 al combinar enzalutamida y abiraterona fueron hipertensión (23 [5%] de 451 en el ensayo con abiraterona frente a 73 [14%] de 513 en el ensayo con abiraterona y enzalutamida), fatiga (10 [2%] frente a 49 [10%]), y aumento de las aminotransferasas (25 [5%] frente a 69 [13%]).

Por parte de las agencias reguladoras (FDA y EMA), se ha ido dando autorización a las diferentes indicaciones a partir de este ensayo, la mayoría de ellas en estadios avanzados e incluyendo pacientes resistentes y sensibles a la castración. Actualmente, para esta indicción de CPHSnm, no se dispone de autorización por ninguna de las agencias regulatorias, por lo que se utiliza como tratamiento fuera de indicación para los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del protocolo STAMPEDE.

En estos momentos no existe comparaciones directas ni indirectas entre estas opciones terapéuticas con enzalutamida (EMBARK) y abiraterona (STAMPEDE). Además, las características demográficas de ambos estudios, difieren en ciertos aspectos como valores de PSA por lo cual se considera alto riesgo de recaída y por la posibilidad de recibir radioterapia de rescate local en STAMPEDE (abiraterona), mientras que no fuera posible en el estudio EMBARK (enzalutamida).

Otro posible fármaco que podría utilizarse es degarelix, un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) indicado para el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente localizado y localmente avanzado de alto riesgo en combinación con radioterapia. Degarelix proporciona una rápida supresión de los niveles de testosterona sin el aumento inicial que se observa con los agonistas de GnRH. La eficacia de degarelix se evaluó en pacientes con cáncer de próstata en ocho estudios de fase 2 y seis estudios de extensión de Fase 2, y en un estudio de Fase 3 y su estudio de extensión.

El efecto de degarelix en combinación con radioterapia se basa en una comparación indirecta con los datos de eficacia de los agonistas de LHRH mediante el uso de criterios de valoración sustitutos de eficacia clínica; la supresión de testosterona y la reducción del PSA demuestran no inferioridad a los agonistas de LHRH y establecen indirectamente la eficacia.

El estudio principal (CS21)(30,31) en el que participaron 610 hombres con cáncer de próstata en todas las fases (el 31% presentaba cáncer de próstata localizado, 189 pacientes) de la enfermedad demostró que degarelix es eficaz para reducir la cantidad de testosterona a los niveles observados en hombres cuyos testículos han sido extirpados quirúrgicamente, que debían presentar testosterona sérica > 1,5ng/mL y PSA ≥ 2ng/mL. En este estudio, degarelix fue tan eficaz como la leuprorelina. Durante el primer año, el 97% de los pacientes que recibieron degarelix a la dosis aprobada de 80 mg una vez al mes (240 mg día 0) presentaron niveles de testosterona por debajo del nivel requerido. Esto se comparó con el 96% de los pacientes que recibieron leuprorelina. La mediana de los niveles de PSA a los 14 y 28 días fue significativamente inferior en los grupos de degarelix que en el grupo de TDA (p<0,001). Degarelix no fue inferior a TDA en el mantenimiento de niveles bajos de testosterona durante un período de tratamiento de 1 año. No se evaluó ni SLM ni SG, por lo que sólo se utilizan variables subrogadas para obtener los objetivos del estudio, lo que aporta poca

robustez a los datos generados, y sobre todo para intentar comparar frente a los estudios EMBARK y/o STAMPEDE. No se puede considerar una terapia alternativa a enzalutamida más TDA.

Pero puede representar un tratamiento eficaz para inducir y mantener la privación androgénica durante un máximo de 1 año en pacientes con cáncer de próstata, para aquellos pacientes que no toleren un agonista de GnRH al presentar un mecanismo de acción diferente, pero en este caso no existe una comparación directa con enzalutamida en monoterapia, recordando que el estudio EMBARK tenía variables robustas tanto SLM como SG, por lo que enzalutamida en monoterapia sería la opción preferente en estos pacientes que no toleren TDA.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (32) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que enzalutamida en combinación con TDA y enzalutamida en monoterapia es un tratamiento no curativo para CPHSnm. De acuerdo con este sistema de clasificación, la magnitud de beneficio clínico de la combinación, puesta de manifiesto en el estudio EMBARK (24) utilizando el formulario 2B (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia libre de progresión/supervivenvia libre de metástasis y rama de tratamiento estándar superior a 6 meses) obtiene una puntuación de “3” en una escala de 1 a 5 (donde 4 y 5 representan un beneficio clínico relevante o sustancial). En esta situación, enzalutamida más TDA obtuvo un HR 0,42 y una ganancia estimada >70 meses frente a placebo más TDA; y enzalutamida en monoterapia obtuvo un HR 0,63 y una ganancia estimada > 40 meses frente a placebo más TDA. La relevancia de su beneficio clínico en términos de SG para enzalutamida más TDA como de enzalutamida en monoterapia presenta incertidumbre hasta la actualización de los datos.

Conclusión

El tratamiento con enzalutamida, en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos (TDA) o en monoterapia para aquellos que no puedan recibir la combinación con TDA para hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) y recurrencia bioquímica de alto riesgo (RBQ), que no son candidatos a radioterapia de rescate, ha mostrado beneficios estadísticamente significativos en la supervivencia libre de metástasis (SLM) en comparación con placebo más TDA (HR 0,424; IC 95%: 0,296-0,607; p < 0,001 para la combinación como variable principal; HR 0,631; IC 95%: 0,456-0,871; p = 0,0049 para la monoterapia como variable secundaria). La mediana de la SLM no se alcanzó en ninguno de los grupos experimentales.

En cuanto a la monoterapia con enzalutamida, los resultados en la supervivencia global (SG) no mostraron la misma tendencia positiva que el tratamiento combinado, lo que adquiere importancia en este contexto de enfermedad temprana. Dado el reducido número de pacientes que recibieron terapias posteriores, se desconoce el impacto de enzalutamida en la evolución futura hacia una enfermedad metastásica.

El estudio ha demostrado que la interrupción del tratamiento después de 36 semanas de terapia continua con enzalutamida, ya sea en combinación con TDA o en monoterapia, puede ser una opción viable cuando los niveles de PSA son indetectables, beneficiándose del descanso terapéutico durante un periodo de tiempo, sin detrimento en los resultados de eficacia obtenidos con el tratamiento.

El perfil de seguridad de enzalutamida en combinación con TDA es consistente con el establecido en otras indicaciones de cáncer de próstata, aunque el contexto clínico de la indicación evaluada es diferente al de las indicaciones aprobadas, que se centran en fases más avanzadas de la enfermedad. Considerando esto, los eventos adversos de enzalutamida en combinación con TDA son, en general, clínicamente manejables, sin olvidar que hay eventos adversos que pueden reducir la calidad de vida de los pacientes a largo plazo como es la función sexual.

El perfil de seguridad de enzalutamida en monoterapia parece ser peor de lo esperado, observándose un aumento en la incidencia de algunos eventos adversos, como ginecomastia, dolor en los pezones y cardiopatía isquémica.

No se observó ni empeoramiento ni mejora en la calidad de vida en ninguno de los tres brazos de tratamiento dentro del estudio, según los cuestionarios NCCN-FACT-FPSI-17 y BPI-SF.

Enzalutamida, en combinación con TDA o en monoterapia, puede ser considerada una opción de tratamiento que ha mostrado ser superior que la TDA sola, para hombres adultos con CPHSnm y RBQ (nivel de PSA > 0,2 ng/mL con un nivel de confirmación secundario por encima de 0,2 ng/mL después de la prostatectomía o un aumento en el PSA de ≥ 2 ng/mL por encima valor más bajo alcanzado alcanzado) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate.

Dado que persisten incertidumbres respecto al uso de enzalutamida en monoterapia, especialmente en términos de menor eficacia y la falta de beneficios claros en la SG hasta la publicación de resultados finales, enzalutamida en combinación con TDA podría ser una opción a tener en cuenta para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) (nivel de PSA > 0,2 ng/mL con un nivel de confirmación secundario por encima de 0,2 ng/mL después de la prostatectomía o un aumento en el PSA de ≥ 2 ng/mL por encima valor más bajo alcanzado alcanzado) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate.

Considerar abiraterona como una opción a enzalutamida en combinación a TDA, [La cohorte STAMPEDE incluyó pacientes sin metástasis a distancia en imágenes, con ganglios positivos o, si negativos, de alto riesgo (≥2 de: T3/T4, Gleason 8-10, PSA ≥40 ng/mL). También consideró recidivas de alto riesgo (≤12 meses de TDA completo, PSA ≥4 ng/mL con duplicación <6 meses o PSA ≥20 ng/mL)].

No obstante, se carece de estudios comparativos con abiraterona ± TDA, y además hay que tener en cuenta la posibilidad de tratar sólo con TDA, por la incertidumbre de la utilización de las nuevas terapias hormonales de forma posterior a enzalutamida en el contexto hormonosensible no metastásico, por lo que a elección terapéutica deberá considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad de cada opción de tratamiento, así como las diferencias en regímenes posológicos, interacciones farmacológicas, posibles dificultades de adherencia y la estrategia global de tratamiento

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A2. Características demográficas y de la enfermedad (ITT).

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Enzalutamide + Leuprolide (N=355)	Leuprolide Alone (N=358)	Enzalutamide Monotherapy (N=355)
Median age (range) — yr	69 (51–87)	70 (50–92)	69 (49–93)
Age group — no. (%)			
<65 yr	81 (22.8)	91 (25.4)	91 (25.6)
65 to <75 yr	201 (56.6)	180 (50.3)	174 (49.0)
≥75 yr	73 (20.6)	87 (24.3)	90 (25.4)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	293 (82.5)	301 (84.1)	295 (83.1)
Asian	26 (7.3)	26 (7.3)	26 (7.3)
Black	16 (4.5)	16 (4.5)	15 (4.2)
American Indian or Alaska Native	4 (1.1)	1 (0.3)	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	0	0
Other	5 (1.4)	9 (2.5)	5 (1.4)
Not reported	10 (2.8)	5 (1.4)	14 (3.9)
Geographic region — no. (%)			
North America	144 (40.6)	137 (38.3)	133 (37.5)
Europe	130 (36.6)	128 (35.8)	146 (41.1)
Rest of the world	81 (22.8)	93 (26.0)	76 (21.4)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	328 (92.4)	336 (93.9)	321 (90.4)
1	26 (7.3)	21 (5.9)	34 (9.6)
>1	1 (0.3)	0	0
Missing data	0	1 (0.3)	0
PSA doubling time — no. (%)			
≤3 mo	69 (19.4)	80 (22.3)	76 (21.4)
>3 to 6 mo	187 (52.7)	142 (39.7)	164 (46.2)
>6 to 9 mo	98 (27.6)	135 (37.7)	114 (32.1)
Missing data	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Median PSA doubling time (range) — mo§	4.6 (0.9–9.6)	5.0 (1.1–10.8)	5.0 (1.0–18.9)
Median serum PSA level (range) — ng/ml	5.0 (1.0–308.3)	5.5 (1.1–163.3)	5.3 (1.1–37.0)
Previous hormonal therapy — no. (%)			
Yes	107 (30.1)	113 (31.6)	112 (31.5)
No	248 (69.9)	245 (68.4)	243 (68.5)
Primary definitive therapy — no. (%)			
Prostatectomy alone	90 (25.4)	75 (20.9)	99 (27.9)
Radiation therapy alone	86 (24.2)	104 (29.1)	90 (25.4)
Prostatectomy and radiation therapy	179 (50.4)	179 (50.0)	166 (46.8)

* Percentages may not total 100 because of rounding. PSA denotes prostate-specific antigen.
† Race or ethnic group was reported by the patients. The "Other" category includes patients who identified as multiple races or ethnic groups.
‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.
§ PSA doubling time at baseline was calculated on the basis of a sequence of PSA values tested over time during the enrollment period. Some baseline PSA doubling time values exceeded the enrollment threshold of less than 9 months owing to discrepancies in the PSA values captured in the case-report forms as compared with the values used for the enrollment calculation.

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Enzalutamida ± TDA	Abiraterona ± TDA	ANÁLOGOS LHRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina)	ANTAGONISTAS LHRH (degarelix)
Presentación	Xtandi® (enzalutamida): comprimidos 40 mg	Abiraterona: comprimidos 250 mg comprimidos 500 mg	Jeringa precargada para solución inyectable o implante en jeringa precargada	Polvo y disolvente para solución inyectable
Posología	160 mg (cuatro comprimidos de 40 mg) en una sola dosis diaria	1000 mg/24 h Con o sin prednisona o prednisolona	Leuprorelina 7,5 mg Goserelina 3,6 mg Triptorelina 3,7 mg en presentaciones de administración mensual, trimestrales y semestrales.	Dosis de inicio: 240 mg en dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg Dosis de mantenimiento: mensual 80 mg administrado en una inyección subcutánea
Indicación aprobada en FT o no	Xtandi® (enzalutamida): comprimidos 40 mg: -en monoterapia o en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con alto riesgo de recurrencia bioquímica (RBQ) que no son candidatos a radioterapia de rescate. -en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) -para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto. -para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada. -para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya	En hombres adultos con: -CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con TPA. -CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TPA en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada. -CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel	Tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente y en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia.	Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente

	enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.			
Eventos adversos	Astenia/fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas.	Retención de líquidos con edemas, hipopotasemia, hipertensión arterial, diarrea e infección urinaria	Sofocos, malestar general, náuseas, cansancio, reacción en el lugar de la inyección, disminución de densidad mineral ósea, ginecomastia, disminución de la libido.	Efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona como sofocos, fatiga, aumento de peso, ginecomastia, disfunción eréctil.
Utilización de recursos	Xtandi® (enzalutamida): Dispensación Hospitalaria con atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria TDA: Dispensación con receta médica en oficias de farmacia	Abiraterona: Dispensación Hospitalaria con atención farmacéutica en Farmacia Hospitalaria TDA: Dispensación con receta médica en oficinas de farmacia	Dispensación con receta médica en oficinas de farmacia	Dispensación con receta médica en oficinas de farmacia
Conveniencia	Vía de administración oral	Vía de administración oral	Administración subcutánea. Debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento. Debido que degarelix no produce picos de testosterona, no es necesaria la administración conjunta de antiandrógenos al inicio del tratamiento	Administración subcutánea. Debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento. Es necesaria la administración conjunta de antiandrógenos al inicio del tratamiento.

Referencias

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol [Internet]. 2020;77(1):38–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31493960/
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2023. 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 12]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Dalmartello M, La Vecchia C, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. Ann Oncol [Internet]. 2022 33(3):330–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35090748/
4. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. Urology [Internet]. 2000;55(3):323–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699601/Marhold M et al, Cancer Lett. 2022
5. Buglione M, Noale M, Bruni A, Antonelli A, Bertoni F, Corvo' R, et al. Treatment paths for localised prostate cancer in Italy: The results of a multidisciplinary, observational, prospective study (Pros-IT CNR). PLoS One [Internet]. 2019;14(11):e0224151. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224151
6. Hager B, Kraywinkel K, Keck B, Katalinic A, Meyer M, Zeissig SR, et al. Increasing use of radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer in the USA and Germany: a comparative population-based study. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2017;20(1):61–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27618951/
7. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2010;28(7):1117–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124165/
8. Ward JF, Moul JW. Rising prostate-specific antigen after primary prostate cancer therapy. Nat Clin Pract Urol [Internet]. 2005;2(4):174–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474760/
9. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. Urol Clin North Am [Internet]. 2001;28(3):555–65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11590814/Punnen S et al, Eur Urol. 2013
10. Pound CR. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA [Internet]. 1999;281(17):1591. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/Deguchi T et al, Br J Cancer. 1997
11. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. BJU Int [Internet]. 2012;109(1):32–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10422.x
12. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer–specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA [Internet]. 2005 [cited 2024 Jun 15];294(4):433. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16046649/
13. Zhou Y, Abel GA, Hamilton W, Pritchard-Jones K, Gross CP, Walter FM, et al. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2017 14(1):45–56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725680/
14. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review. Eur Urol [Internet]. 2017];72(1):84–109. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/
15. Tandfonline.com. [cited 2024 Jun 15]. Available from: https://www.tandfonline.com/toc/ijme20/13/2
16. Botrel TEA, Clark O, dos Reis RB, Pompeo ACL, Ferreira U, Sadi MV, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol [Internet]. 2014;14(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460605/
17. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin M-E, et al. Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol [Internet]. 2021;39(11):1274–305. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03256
18. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: A systematic review of randomized trials. J Clin Oncol [Internet]. 2013 31(16):2029–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630216/
19. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet [Internet]. 2022;399(10323):447–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02437-5

20. Ficha técnica de enzalutamida (Xtandi®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandiepar-product-information_es.pdf (actualizada 25/04/2024)

21. European Public Assessment Report (EPAR) de Xtandi® (enzalutamide). Procedimiento N° EMA/202601/2021. Disponible en:https://www. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi. Fecha publicación 25/04/2024.

22. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, et al. Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2023;389(16):1453–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2303974

23. Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone RF, et al. Enzalutamide and quality of life in biochemically recurrent prostate cancer. NEJM Evid [Internet]. 2023;2(12). Available from: http://dx.doi.org/10.1056/evidoa2300251

24. Freedland SJ, Sieber PR, Gleave M, De Giorgi U, Mehlhaff BA, Danila DC, et al. Enzalutamide combination treatment (tx) suspension in men with high-risk biochemically recurrent (RBQ) prostate cancer: Outcomes from EMBARK. J Clin Oncol [Internet]. 2024;42(4_suppl):156–156. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2024.42.4_suppl.156

25. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2020;382(23):2197–206. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2003892

26. 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 [Internet]. 2018;378(15):1408–18. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1715546

27. On G. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG [Internet]. Cloudfront.net. [cited 2024 Jun 22]. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf

28. Buck SAJ, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, de Wit R, van Soest RJ. Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer. Drug Resist Updat [Internet]. 2021;56(100761):100761. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2021.100761

29. Simon I, Perales S, Casado-Medina L, Rodríguez-Martínez A, Garrido-Navas M del C, Puche-Sanz I, et al. Cross-resistance to Abiraterone and Enzalutamide in castration resistance prostate cancer cellular models is mediated by AR transcriptional reactivation. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 ;13(6):1483. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/cancers13061483

30. Europa.eu. [cited 2024 Jul 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/firmagon-epar-public-assessment-report_en.pdf

31. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int [Internet]. 2008 [cited 2024 Jul 28];102(11):1531–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035858/

32. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO Magnitude of clinical benefit scale version 1.1. Annals of Oncology 2017; 28:2340-66