

# **Apalutamida i enzalutamida per al tractament del càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic d'alt risc**

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**13 de maig de 2020**

**Actualització preus Juny 2021**

**Versió 01**

## Autors

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Ricard Mesía, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Membres consultors del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Margarita Majem (Servei d'Oncologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)
- Experts clínics externs: Albert Font (Servei d'Oncologia, Institut Català d'Oncologia, Badalona), Josep Maria Gaya (Servei d'Urologia, Fundació Puigvert), Begoña Mellado (Servei d'Oncologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona) i Jacques Planas (Servei d'Urologia, Hospital Universitari Vall Hebron).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut : Laura Guarga.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Ana Aretio i Anna Feliu.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Apalutamida i enzalutamida per al tractament del càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic d'alt risc. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: apalutamida, enzalutamida, antiadrogens, càncer de pròstata, resistent a castració, no metastàtic, neoplàsia.

## Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

## Edita:

Servei Català de la Salut

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1.	Punts clau.....	4
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1.	Descripció del problema de salut.....	5
2.2.	Tractament de la malaltia.....	6
3.	Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1.	Mecanisme d'acció.....	7
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	7
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	7
3.4.	Utilització en poblacions especials.....	8
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	8
4.	Evidència disponible.....	8
5.	Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1.	Assaigs clínics.....	9
5.2.	Revisions sistemàtiques i metanàlisis.....	14
6.	Avaluació de la seguretat.....	15
6.1.	Esdeveniments adversos.....	15
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions.....	18
6.3.	Pla de gestió de riscos.....	19
7.	Validesa interna i aplicabilitat.....	20
8.	Àrea econòmica.....	23
8.1.	Cost del tractament.....	23
8.2.	Estimació del nombre de pacients candidats.....	23
	Annex 1. Avaluació de fonts secundàries.....	25
	Bibliografia.....	28

## 1. Punts clau

- Fins ara, no hi havia fàrmacs aprovats per al tractament del càncer de pròstata resistent a la castració (CPRC) sense evidència de metastasi (M0).
- S'han aprovat dos fàrmacs per al tractament del càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic (CPRC M0) amb alt risc de desenvolupar metastasis: enzalutamida i apalutamida. Inhibeixen de manera competitiva la unió de l'androgen als receptors androgènics i eviten la translocació dels receptors al nucli i la unió de l'ADN, implicant la transcripció mediada pel receptor androgènic.
- Els estudis pivot PROSPER i SPARTAN avaluen l'eficàcia i la seguretat en pacients amb CPRC M0 amb enzalutamida i apalutamida, respectivament. En aquests assajos clínics, el criteri d'alt risc de desenvolupar metastasi ve definit per un temps de doblatge del PSA < 10 mesos.
- En els estudis, ambdós fàrmacs demostren augmentar la supervivència lliure de metastasi (SLM), però no hi ha dades sòlides per afirmar que augmentin la supervivència global ni la qualitat de vida. S'estima que les dades de supervivència global d'aquests estudis estaran disponibles el 2023.
- Un estudi publicat el 2017 va demostrar que la SLM és una variable subrogada de la supervivència global en pacients amb càncer de pròstata localitzat. La principal limitació d'aquesta metanàlisi és que va incloure assajos clínics començats abans de 2005, de manera que les seves troballes són prèvies a l'arsenal de medicaments disponibles actualment per al càncer de pròstata metastàtic.
- Per a apalutamida, els esdeveniments adversos més freqüents van ser fatiga, hipertensió i erupcions a la pell. Altres efectes adversos d'interès van ser fractures, caigudes, convulsions i hipotiroïdisme. L'esdeveniment pel qual va haver-hi més discontinuacions i modificacions va ser la borradura cutània.
- Per a enzalutamida, els esdeveniments adversos més freqüents van ser fatiga, hipertensió i fractures. Altres efectes adversos d'interès van ser convulsions, esdeveniments cardiovasculars, SNMP i fractures. L'esdeveniment pel qual va haver-hi més discontinuacions i modificacions va ser la fatiga.
- No s'ha realitzat cap comparació directa entre apalutamida i enzalutamida per al tractament del CPRC M0. Les comparacions indirectes realitzades mitjançant el mètode de Bucher no van trobar diferències significatives pel que fa a eficàcia i seguretat.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut (1)(2)(3)(4)(5)(6)

Segons les dades de la Sociedad Española de Oncología Médica s'estima que el segon càncer que més es diagnosticarà a Espanya el 2020 serà el càncer de pròstata amb 35.126 nous casos.

També s'estima que va ser el segon càncer més prevalent l'any 2018 amb 106.941 casos (prevalença als cinc anys). En homes s'estima que és el tumor amb més incidència i prevalença a Espanya. La mortalitat per aquest tumor l'any 2017 va ser de 5.938 casos, per la qual cosa va ser el tercer responsable d'un major nombre de morts en homes.

Es defineix com a càncer de pròstata resistent a la castració (CPRC) el càncer de pròstata que progressa clínicament, radiogràficament i/o bioquímicament estant en tractament hormonal de privació androgènica. Segons l'European Association of Urology, el CPRC cursa amb nivells de testosterona sèrica  $< 50$  ng/dL o  $< 1,7$  nmol/L i una de les característiques següents:

- Progressió bioquímica definida com a tres increments consecutius de PSA en intervals mínims d'una setmana que resulten en dos increments del 50% com a mínim per sobre el nadir de PSA i PSA  $> 2$  ng/mL.
- Progressió radiològica sense elevació del PSA.

La progressió clínica exclusivament simptomàtica és qüestionable i pot no ser suficient per establir el diagnòstic de CPRC.

Per definir un estadi no metastàtic (M0) del CP cal:

- Descartar metàstasis òssies, avaluades per gammagrafia òssia (en resultats no conclouents es pot dur a terme un TC o RMN).
- No evidenciar lesions en parts toves (ganglionars o visceral), segons criteris RECIST.

A Europa, s'estima que el càncer de pròstata no metastàtic resistent a la castració (CPRC M0) suposa un 3-5% de tots els casos de càncer de pròstata i que la prevalença augmentarà de 89.810 pacients el 2016 a 110.290 pacients el 2026. Aproximadament, el 60% dels casos de CPRC M0 es consideren d'alt risc.

En un estudi publicat l'any 2018 amb dades extretes d'estudis prospectius i retrospectius es va estimar que en pacients amb CPRC M0 el temps fins al desenvolupament de la metàstasi a l'os era de 31,5 mesos (IC 95%: 28-33,4) i la supervivència global de 45,3 mesos (IC 95%: 43,5-46,8). També es van associar nivells basals de PSA majors, TDPSA més curts i velocitats de PSA altes, amb pitjors desenllaços.

## 2.2. Tractament de la malaltia (7)

Els pacients amb **càncer de pròstata no metastàtic** amb progressió bioquímica de la malaltia i factors de mal pronòstic, es tracten habitualment amb teràpia hormonal de deprivació androgènica, concretament amb castració quirúrgica (orquiectomia bilateral) o farmacològica amb agonistes d'LHRH. En un entorn de deprivació androgènica prolongat, el tumor pot presentar una proliferació de cèl·lules tumorals no dependents d'andrògens com a mecanisme d'adaptació. Habitualment, la malaltia progressa després de 12 a 48 mesos de tractament amb nivells de testosterona sèrica < 50 ng/dL (**CPRC**).

Fins a l'aprovació d'apalutamida i enzalutamida no es disposava de cap fàrmac aprovat per al tractament de pacients amb CPRC M0. En el maneig habitual cal tenir en compte els punts següents:

- Continuar confirmant els nivells de castració de la testosterona. Si no és així, es pot canviar d'anàleg d'LHRH. S'aconsella no interrompre la privació androgènica en pacients amb CPRC.
- Els pacients amb CPRC M0 tractats amb monoteràpia amb anàlegs d'LHRH es poden beneficiar de l'administració d'un antiandrogen. En el 20-67% dels casos es produeixen descensos significatius dels nivells del PSA que es prolonguen entre 9-11 mesos.
- La substitució d'un antiandrogen per un altre diferent pot aconseguir un descens dels valors del PSA  $\geq$  50% en el 36% dels casos i els pacients responsius presenten una millor supervivència.
- En els pacients en bloqueig androgènic màxim, la retirada de l'antiandrogen provoca descensos del PSA superiors al 50% en el 15-40% dels casos i la resposta es manté entre 4 i 6 mesos.
- La inhibició de la síntesi d'andrògens suprarenals en pacients amb CPRC tractats amb prednisona (7,5-15 mg) o hidrocortisona (30-40 mg/24 h) ha mostrat descensos significatius dels valors del PSA entre el 15-35% dels casos amb una durada entre 2 i 4 mesos.
- L'administració d'estrògens i ketoconazole ha quedat desplaçada per la toxicitat que presenta.
- Cal valorar la necessitat de prevenció de l'aparició d'M1 òssies.
- En els pacients amb tractament de privació androgènica prolongada es recomanen mesures generals de seguiment per l'increment del risc cardiovascular i el risc de fractures òssies.

## 3. Àrea descriptiva del medicament (8)(9)

Taula 1. Característiques dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Apalutamida	Enzalutamida
Nom comercial	Erleada®	Xtandi®
Laboratori	Janssen-Cilag Internacional, N.V.	Astellas Pharma Europe, B.V.
Presentacions	Comprimits recoberts amb pel·lícula de 60 mg	Comprimits recoberts amb pel·lícula de 40 mg
Excipients de declaració obligatòria	Croscarmel·losa sòdica	Croscarmel·losa sòdica
Codi ATC	L02BB05	L02BB04
Data de finançament indicació	Febrer 2021	Juny 2021
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)	Centralitzat (EMA)
Condicions de dispensació	Hospitalària	Hospitalària

*Es recomana consultar les fitxes tècniques per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.*

### 3.1. Mecanisme d'acció (8)(9)

Taula 2. Mecanisme d'acció dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Apalutamida	Enzalutamida
Mecanisme d'acció	Inhibeixen de manera competitiva la unió de l'androgen als receptors androgènics, i eviten la translocació dels receptors al nucli i la unió de l'ADN, impedit la transcripció mediada pel receptor androgènic. Redueixen la proliferació de les cèl·lules tumorals i incrementen l'apoptosi. No tenen activitat agonista dels receptors androgènics.	

### 3.2. Indicacions i data d'autorització (9)(8)(10)

- **EMA/AEMPS** (enzalutamida [23.10.2018], apalutamida [04.02.2019])

Indicació	Apalutamida	Enzalutamida
CPRC M0 d'alt risc	✔	✔
CPRC M1 quan la quimioteràpia no està clínicament indicada		✔
CPRC M1 quan la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb docetaxel		✔

- **FDA** (enzalutamida [13.07.2018], apalutamida [14.02.2018])

Enzalutamida estava anteriorment aprovada per al tractament de malalts amb CPRC metastàtic. L'aprovació de 2018 amplia la població indicada per incloure malalts amb CPRC no metastàtic.

Apalutamida es va aprovar per al tractament de malalts amb CPRC no metastàtic.

### 3.3. Posologia i forma d'administració (8)(9)

Fàrmac	Apalutamida	Enzalutamida
Posologia	240 mg (quatre comprimits de 60 mg) un cop al dia	160 mg (quatre comprimits de 40 mg) un cop al dia
Forma d'administració	Oral	Oral

### 3.4. Utilització en poblacions especials (8)(9)

Taula 3. Poblacions especials

Fàrmac	Apalutamida	Enzalutamida
Edat avançada	No es recomana ajustar la dosi	No es recomana ajustar la dosi
Pediatría	-	-
Insuficiència renal	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada  S'han de prendre precaucions en pacients amb insuficiència renal greu, ja que apalutamida no s'ha estudiat en aquesta població de pacients	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada  S'han de prendre precaucions en pacients amb insuficiència renal greu, ja que enzalutamida no s'ha estudiat en aquesta població de pacients
Insuficiència hepàtica	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu a moderada  No es recomana el tractament amb apalutamida en pacients amb insuficiència hepàtica greu, ja que no es disposa d'estudis en aquesta població i degut al fet que s'elimina principalment per via hepàtica	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu, moderada o greu  S'ha observat un augment de la semivida d'enzalutamida en pacients amb insuficiència hepàtica greu, però es desconeix la rellevància clínica d'aquesta observació

### 3.5. Dades farmacocinètiques (8)(9)

Taula 4. Dades farmacocinètiques

Fàrmac	Apalutamida	Enzalutamida
Absorció	T <sub>màx</sub> : 2 h BD: 100%	T <sub>màx</sub> : 2 h BD: > 84,2%
Distribució	V <sub>d</sub> : 276 L	V <sub>d</sub> : 110 L
Metabolisme	CYP2C8, CYP3A4, carboxilesterasa	CYP2C8, CYP3A4/5, carboxilesterasa
Semivida d'eliminació	3 dies	5,8 dies

T<sub>màx</sub>: mediana de temps fins a la concentració plasmàtica màxima; BD: biodisponibilitat; V<sub>d</sub>: volum de distribució.

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 19 de setembre de 2019. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'aquests fàrmacs en el tractament del càncer de pròstata no metastàtic resistent a la castració prové dels estudis pivot següents:

- **Apalutamida:**
  - **SPARTAN ARN-509-003 (NCT01946204):** estudi fase III multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, controlat amb placebo. Pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic d'alt risc.
- **Enzalutamida**
  - **PROSPER MDV3100-14 (NCT020032924):** estudi fase III multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, controlat amb placebo. Pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic d'alt risc.

Adicionalment, s'han identificat dos estudis independents de comparacions indirectes (Wallis *et al.* i Nieto *et al.*).

En cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis, a l'informe es reflecteixen les dades extretes de l'EPAR.



## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics (4)(5)(11)(12)(13)(14)

**Taula 5. Característiques dels assaigs clínics d'apalutamida**

Estudi	Disseny	Població	Aleatorització	Estratificació	Grup experimental (N)	Grup control(N)	Variable principal
<b>SPARTAN</b>	Fase III, aleatoritzat 2:1 multicèntric, doble cegament  N = 1.207 (ITT)	Malalts amb CPRC M0  TDPSA <sup>a</sup> ≤ 10 mesos  <u>Requeriment:</u> continuar amb LHRHa <sup>b</sup> si no orquiectomia	2: 1  apalutamida vs. placebo	Segons:  TDPSA <sup>a</sup> : ≤ 6m vs. > 6m  Teràpies dirigides a l'os (s/n)  N0 o N1	Apalutamida 240 mg/dia (N = 806)	Placebo (N = 401)	SLM <sup>c</sup>

<sup>a</sup>TDPSA: temps de doblatge del PSA. <sup>b</sup>LHRHa: agonista d'LHRH. <sup>c</sup>SLM: supervivència lliure de metàstasi definida per revisió central independent emmascarada.

**Taula 6. Característiques dels assaigs clínics d'enzalutamida**

Estudi	Disseny	Població	Aleatorització	Estratificació	Grup experimental (N)	Grup control (N)	Variable principal
<b>PROSPER</b>	Fase III, aleatoritzat 2:1, multicèntric, doble cegament  N = 1.401 (ITT)	Malalts amb CPRC M0  TDPSA <sup>a</sup> ≤ 10 mesos	2:1	Segons:  TDPSA <sup>a</sup> : ≤ 6m vs. > 6m  Teràpies dirigides a l'os (s/n)	Enzalutamida 160 mg/dia  (N = 933)	Placebo (N = 468)	SLM <sup>b</sup>

<sup>a</sup>TDPSA: temps de doblatge del PSA. <sup>b</sup>SLM: supervivència lliure de metàstasi definida per revisió central independent emmascarada.

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 7. Variables utilitzades a l'SPARTAN

Variables principals	Comentaris
Supervivència lliure de metastasi (SLM) confirmada per un comitè revisor central cec i independent	Temps des de l'aleatorització fins a la primera evidència de <b>metàstasi distal</b> en os o parts toves detectable radiològicament i confirmada per un comitè revisor central cec i independent, o fins a la mort, el que ocorre primer.
Variables secundàries	Comentaris
Temps fins a la metàstasi (TFM)	Temps des de l'aleatorització fins a la primera evidència de metàstasi distal en os o parts toves detectable radiològicament i confirmada per un comitè revisor central cec i independent (+1 dia).
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'aleatorització fins a la primera evidència de progressió radiològica de la malaltia confirmada per un comitè revisor central cec i independent, o fins a la mort (+1 dia).
Temps fins a la progressió simptomàtica (TPS)	Temps des de l'aleatorització fins a la documentació de (+1 dia): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desenvolupament d'un <u>esdeveniment relacionat amb l'esquelet</u>.</li> <li>- <u>Progressió del dolor o empitjorament dels símptomes</u> relacionats amb la malaltia que requereixen iniciació d'un nou tractament sistèmic.</li> <li>- <u>Desenvolupament de simptomatologia clínica significativa</u> a causa de la progressió locoregional de la malaltia que requereix una intervenció quirúrgica o de teràpia radiològica.</li> </ul>
Temps fins a la iniciació de quimioteràpia citotòxica	Temps des de l'aleatorització fins a la documentació de l'administració al pacient d'una nova quimioteràpia citotòxica.
Supervivència global (SG)	Supervivència global. Mort per qualsevol causa.
Supervivència lliure de segona progressió (SLP2)	Temps des de l'aleatorització fins a la primera evidència de progressió radiològica, bioquímica o simptomàtica, segons el criteri de l'investigador investigadora, o mort per qualsevol causa, durant la primera teràpia subseqüent.
Qualitat de vida	Avaluació de símptomes específics del càncer de pròstata i la qualitat de vida relacionada amb la salut mitjançant <b>FACT-P</b> i <b>EQ-5D</b> .

Taula 8. Variables utilitzades al PROSPER

Variables principals	Comentaris
Supervivència lliure de metastasi (SLM) confirmada per un comitè revisor central cec i independent	Temps des de l'aleatorització fins a la primera dada de <u>progressió radiològica</u> a qualsevol temps (confirmada per un comitè revisor central cec i independent), o fins a la mort dins dels primers 112 dies després de l'abandonament del tractament sense evidència de progressió radiològica, el que ocorre primer.
Variables secundàries	Comentaris
Temps fins a la progressió del PSA	Temps des de l'aleatorització fins a la data del primer valor de PSA que demostrï progressió, que posteriorment sigui confirmat.
Temps fins al primer ús de tractament antineoplàstic	Temps des de l'aleatorització fins al primer ús d'un <u>nou antineoplàstic per al càncer de pròstata</u> .

<b>Supervivència global (SG)</b>	Supervivència global. Mort per qualsevol causa.
<b>Qualitat de vida</b>	Avaluada mitjançant els qüestionaris FACT-P i QLQ-PR25.
Altres variables secundàries van ser el <u>temps fins a l'ús de quimioteràpia citotòxica</u> i la <u>supervivència lliure de quimioteràpia</u> .	

### **Característiques dels pacients inclosos**

- **Característiques dels pacients inclosos a l'SPARTAN**

L'edat mitjana va ser de 74 anys. La majoria dels pacients van ser de raça caucàsica (66,3%) i tenien un ECOG de 0 (77,4%). L'estadi de la malaltia local va ser de N0 (68,9%), N1 (15%) i NX (16,1%). Les característiques basals i demogràfiques van estar equilibrades entre els dos braços de tractament.

- **Característiques dels pacients inclosos al PROSPER**

L'edat mitjana va ser de 73,5 anys. La majoria dels pacients van ser de raça caucàsica (71%) i tenien un ECOG de 0 (88%). Les característiques basals i demogràfiques van estar equilibrades entre els dos braços de tractament.

**Taula 9. Criteris d'inclusió i exclusió dels assajos SPARTAN i PROSPER**

Estudi (any)	SPARTAN	PROSPER
<b>Criteris d'inclusió</b>	Adenocarcinoma de pròstata amb alt risc de desenvolupar metàstasi (TDPSA ≤ 10 mesos).	Adenocarcinoma de pròstata amb TDPSA ≤ 10mesos asimptomàtic.
	En tractament amb teràpia de privació androgènica o orquiectomia prèvia.	En tractament amb teràpia de privació androgènica o orquiectomia prèvia.
	Càncer de pròstata resistent a la castració definit per la presència de tres augments del PSA, almenys amb una setmana de diferència, amb un valor últim de PSA > 2 ng/ml.	Càncer de pròstata en progressió amb la presència de tres augments del PSA, almenys amb una setmana de diferència, amb un valor últim de PSA > 2 ng/ml.
	Valors de testosterona < 50 ng/dl.	Valors de testosterona ≤ 50 ng/dl.
	ECOG 0-1.	ECOG 0-1.
<b>Criteris d'exclusió</b>	Presència de metàstasi: <u>excepte</u> malaltia en nòduls limfàtics que mesurin menys de 2 cm (eix curt) i estiguin localitzats a la pelvis per sota la bifurcació aòrtica.	No evidència prèvia o present de metàstasi: excepte malaltia en nòduls limfàtics que mesurin menys d'1,5 cm (eix curt) i estiguin localitzats a la pelvis per sota la bifurcació aòrtica.
	Antecedents de convulsions o qualsevol condició que pugui predisposar a patir convulsions.	Pacients amb historial de convulsions o qualsevol condició que pugui predisposar a patir convulsions (per exemple, ictus cortical previ o traumatisme cranial significatiu).
	Història o evidència de: malignitat prèvia els cinc anys previs a l'aleatorització; angina greu o inestable; infart de miocardi; insuficiència cardíaca congestiva simptomàtica; esdeveniments tromboembòlics arterials o venosos; arrítmies ventriculars clínicament significatives els sis mesos previs a l'aleatorització; hipertensió no controlada; malaltia gastrointestinal que afecti l'absorció; infecció activa.	Pacients que han patit pèrdua de consciència o un accident isquèmic transitori en els 12 mesos previs a l'aleatorització.  Malaltia cardiovascular significativa prèvia: infart de miocardi en els 6 mesos previs; angina no controlada en els 3 mesos previs; insuficiència cardíaca grau 3-4 (excepte si es demostra una fracció d'ejecció ≥ 50%); historial d'arrítmies ventriculars prèvies; hipotensió amb una TAs < 86 mmHg; bradicàrdia amb una FC < 45 bpm; hipertensió no controlada amb TAs > 170 mmHg o TAd > 105 mmHg.

**Resultats**

**Taula 10. Resultats dels assaigs clínics**

ESTUDI	SPARTAN		PROSPER	
	Apalutamida (806)	Placebo (401)	Enzalutamida (933)	Placebo (468)
<b>Tractaments (pacients)</b>				
<b>Variable principal</b>				
<b>Supervivència lliure de metàstasi (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p	40,51 (NA-NA)	15,70 (14,55-NA)	36,6 (33,1-NA)	14,7 (14,2-15,0)
	HR 0,280 (0,227-0,346) p = < 0,0001		HR 0,292 (0,241-0,352) p = < 0,0001	
<b>Variables secundàries</b>				
<b>Temps fins a metàstasi (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p	40,5 (NA-NA)	16,59 (14,59-18,46)		
	HR 0,271 (0,219-0,3356) p = < 0,0001			
<b>Supervivència lliure de progressió (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p	40,5 (NA-NA)	14,7 (14,49-18,37)		
	HR 0,291 (0,238-0,356) p = < 0,0001			
<b>Temps fins a progressió simptomàtica (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)		
	HR 0,447 (0,315-0,6346) p = < 0,0001			
<b>Temps fins a la iniciació de quimioteràpia citotòxica (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	NA (38,1-NA)	39,7 (38,9-41,3)
	HR 0,435 (0,268-0,661) p = < 0,0001		HR 0,38 (0,28-0,51) p = < 0,0001**	
<b>Temps fins al primer ús de tractament antineoplàstic (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p			39,6 (37,7-NA)	17,7 (16,2-19,7)
			HR 0,208 (0,168-0,258) p = < 0,0001	
<b>Supervivència lliure de quimioteràpia (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p			38,1 (37,7-NA)	34,0 (30,3-39,7)
			HR 0,504 (0,400-0,636) p = < 0,0001**	
<b>Supervivència específica de la malaltia lliure de quimioteràpia (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p			39,6 (37,7-NA)	38,9 (30,9-41,3)
			HR 0,398 (0,307-0,515) p = < 0,0001**	
<b>Supervivència global (IC 95%) (mesos)*</b> HR (IC 95%); p	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
	HR 0,75 (0,59-0,96) p = 0,0197 <sup>§</sup>		HR 0,83 (0,65-1,06) p = 0,1344	
<b>Supervivència lliure de segona progressió (IC 95%) (mesos)*</b> HR (IC 95%); p	55,6 (52,8-NA)	43,8 (37,7-50,7)		
	HR 0,55 (0,45-0,68) p < 0,0001			
<b>Temps fins a la progressió del PSA (IC 95%) (mesos)</b> HR (IC 95%); p			37,2 (33,1-NA)	3,9 (3,8-4,0)
<b>Diferència en les taxes de resposta (IC 95%); p</b>			HR 0,066 (0,054-0,081) p = < 0,0001	

\*Resultats de la segona anàlisi intermèdia. <sup>§</sup>No aconsegueix la significança estadística, ja que el valor de p preespecificat en el protocol per ser estadísticament significatiu és 0,011.

## 5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis (16)(17)(18)(19)

**Wallis CJD et al. 2018:** estudi comparatiu indirecte que utilitza el mètode de Bucher. No troben diferències significatives en eficàcia i seguretat entre enzalutamida i apalutamida en els assajos SPARTAN i PROSPER.

**Nieto-Gómez et al. 2019:** estudi comparatiu indirecte que utilitza el mètode de Bucher.

Tabla 2 Resultados de eficacia

	Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo SLM (meses)			Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo TRPSA (%)		
	Tratamiento, mediana (meses) (IC 95%)	Control, mediana (meses) (IC 95%)	HR (IC 95%)	Tratamiento (%)	Control (%)	RR <sup>a</sup> (IC 95%)
Enzalutamida + TDA	36,6 (33,1-NA)	14,7 (14,2-15)	0,29 (0,24-0,35)	76	2	32,47 (18,09-58,28)
Apalutamida + TDA	40,5 (NE)	16,2 (14,6-18,4)	0,28 (0,23-0,35)	89,7	2,2	40,09
			$p < 0,001$			(20,987-76,582)
			$p < 0,001$			$p < 0,0001$
Resultados de la comparación indirecta Enzalutamida + TDA vs. apalutamida + TDA	SLM HR (IC 95%) 1,036 (0,781-1,373)			TRPSA RR (IC 95%) 0,81 (0,339-1,938)		
	$p = NS$			$p = NS$		

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; NE: no estimable; NS: no significativo; PSA: antígeno prostático específico; RR: riesgo relativo; SLM: supervivencia libre de metástasis; TDA: terapia de privación androgénica; TRPSA: tasa de respuesta al PSA.

<sup>a</sup> RR (de TRPSA de enzalutamida + TDA vs. TDA) calculado por los autores.

No hi ha diferències estadísticament significatives en termes d'eficàcia (SLM i TRPSA) entre enzalutamida + TPA i apalutamida + TDA en pacients amb CPRC M0 amb alt risc de progressió a una malaltia metastàtica.

**Chowdhury S et al. 2019:** comparació indirecta ajustada en què els pacients de l'estudi SPARTAN es van ponderar per tal que coincidissin amb les característiques basals dels pacients de l'estudi PROSPER.

Table 3 Anchored MAIC of apalutamide and enzalutamide

Apalutamide vs. enzalutamide	MAIC-weighted <sup>a</sup>	
	HR (95% CrI)	P(HR < 1) (%)
Metastasis-free survival		
PROSPER definition (112-day cutoff) <sup>b</sup>	0.91 (0.68; 1.22)	73.6
SPARTAN definition	0.97 (0.72; 1.29)	59.6
Overall survival	0.77 (0.46; 1.30)	83.5

HR hazard ratio, CrI credible interval, MAIC matching-adjusted indirect comparison

<sup>a</sup> SPARTAN patients were matched to PROSPER patients on the following variables: age, PSA and PSA doubling time at baseline, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, total Gleason score, use of bone-targeting agents, and history of surgical prostate cancer procedures at baseline

<sup>b</sup> For this analysis, any events occurring after 112 days after treatment discontinuation were censored

Els resultats suggereixen que els pacients amb CPRC M0 d'alt risc tenen una major probabilitat d'una MFS i SG més favorable amb apalutamida que amb enzalutamida.

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos (4)(5)(8)(9)

L'avaluació de la seguretat d'**apalutamida** en pacients amb CPRC M0 està basada en l'estudi SPARTAN (NCT01946204), en 806 pacients que van ser tractats amb apalutamida i en dos estudis més petits de pacients amb CPRC M0 i M1 (ARN-509-001 i 5602192PCR1019).

Estudi SPARTAN: la durada mediana del tractament va ser de 16,92 mesos al grup d'apalutamida enfront d'11,17 mesos al grup placebo.

L'avaluació de la seguretat d'**enzalutamida** en pacients amb CPRC M0 està basada en l'estudi PROSPER (MDV3100-14) en 930 pacients que van ser tractats amb enzalutamida. Les dades de seguretat d'enzalutamida inclouen també els estudis PREVAIL, AFFIRM, Asian PREVAIL, TERRAIN i STRIVE; amb un total de 3.179 pacients tractats amb enzalutamida. A banda, es disposa de dades postcomercialització provinents de l'ús en les altres indicacions aprovades.

Estudi PROSPER: la durada mediana del tractament va ser de 18,4 mesos al grup d'enzalutamida enfront d'11,1 mesos al grup de placebo.

Esdeveniments adversos més freqüents segons la fitxa tècnica:

Apalutamida	Enzalutamida
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotiroïdisme</li><li>• Hipercolesterolèmia</li><li>• Hipertrigliceridèmia</li><li>• Erupció</li><li>• Prurit</li><li>• Artràlgia</li><li>• Espasme muscular</li><li>• Fatiga</li><li>• Disgèusia</li><li>• Diarrea</li><li>• Pèrdua de pes</li><li>• Caigudes</li><li>• Hipertensió</li><li>• Fogots</li><li>• Cardiopatia isquèmica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ansietat</li><li>• Cefalea</li><li>• Alteració de la memòria</li><li>• Amnèsia</li><li>• Alteració de l'atenció</li><li>• Síndrome de les cames inquietes</li><li>• Cardiopatia isquèmica</li><li>• Fogots</li><li>• Hipertensió</li><li>• Prurit</li><li>• Pell seca</li><li>• Fractures</li><li>• Ginecomàstia</li><li>• Astènia</li><li>• Fatiga</li><li>• Caigudes</li></ul>

Estudi SPARTAN: la incidència global d'esdeveniments adversos va ser similar en ambdós braços (96,5% apalutamida i 93,2% placebo). La proporció d'esdeveniments adversos relacionats amb el tractament va ser major en el braç d'apalutamida (70,4% vs. 54,3%).

Estudi PROSPER: la incidència global d'esdeveniments adversos després de l'administració del fàrmac o el comparador va ser de 86,9% en el grup enzalutamida vs. 77,4% en el grup placebo.

### Esdeveniments adversos (EA) grau ≥ 3

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
<p>La incidència d'EA grau ≥ 3 en l'estudi SPARTAN va ser major en el grup apalutamida comparat amb placebo (<b>45,1% vs. 34,2%</b>).</p> <p>Els EA ≥ grau 3 relacionats amb el tractament també van ser majors en el grup apalutamida (14,07% vs. 4,3%).</p> <p>Els EA ≥ grau 3 més freqüents van ser: <u>hipertensió</u> (14,3% vs. 11,8%) i <u>erupcions a la pell</u> (5,2% vs. 0,3%).</p> <p>Després d'ajustar segons temps d'exposició al tractament, es va observar que el grup d'apalutamida va presentar més freqüència <u>exantema</u>, <u>síncope</u>, <u>caigudes</u> i <u>pèrdua de pes</u>.</p> <p>Van ocórrer dos casos de <u>convulsions</u> en el grup d'apalutamida. Un dels dos casos es va relacionar amb el tractament amb apalutamida. No hi va haver casos de convulsions en el grup placebo.</p>	<p>La incidència d'EA grau ≥ 3 relacionats amb el tractament va ser major en el grup enzalutamida comparat amb placebo (<b>31,4% vs. 23,4%</b>).</p> <p>Els EA ≥ grau 3 més freqüents van ser: <u>hipertensió</u> (4,6% vs. 2,2%), <u>fatiga</u> (2,9% vs. 0,6%), <u>hematúria</u> (1,7% vs. 2,8%), <u>síncope</u> (1,1% vs. 0,4%), <u>caigudes</u> (1,3% vs. 0,6%), <u>astènia</u> (1,2% vs. 0,2%) i <u>pneumònia</u> (1,1% vs. 0,4%).</p> <p>Tres pacients al grup d'enzalutamida van experimentar <u>convulsions</u> que van ser considerades com a possiblement relacionades amb el tractament. No hi va haver casos de convulsions al grup placebo.</p>

### Esdeveniments adversos (EA) greus

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
<p>La proporció de pacients amb EA greus reportats va ser similar en ambdós grups (25,4% apalutamida vs. 23,4%). D'aquests, van ser considerats relacionats amb el tractament un 3,9% al grup apalutamida i un 1,5% al grup placebo.</p>	<p>La proporció de pacients amb EA greus reportats va ser similar en ambdós grups (24,3% enzalutamida vs. 18,3%). D'aquests, van ser considerats relacionats amb el tractament un 3,4% al grup enzalutamida i un 2,6% al grup placebo.</p>

### Morts

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
<p>A l'estudi <b>SPARTAN</b>, van <b>ocórrer 10 esdeveniments adversos que van portar a la mort</b> al braç apalutamida (1,2%) enfront d'1 pacient del grup placebo (0,3%). No s'especifica el període de temps durant el qual es van comptabilitzar aquests esdeveniments adversos.</p> <p>La majoria de les morts van estar relacionades amb malaltia cardíaca o infeccions.</p> <p><b>Només una de les morts va ser considerada per l'investigador o investigadora com a relacionada amb el tractament</b> (infart agut de miocardi en pacient amb antecedents de la mateixa patologia).</p>	<p>A l'estudi <b>PROSPER</b>, van ocórrer 32 esdeveniments adversos que van portar a la mort (3,46%) enfront de les 4 de placebo (0,9%). Aquests esdeveniments adversos van ocórrer en un període comprès entre la primera dosi d'enzalutamida i fins a 30 dies després de la darrera dosi.</p> <p>La majoria de les morts van estar relacionades amb infart de miocardi i empitjorament de l'estat general.</p> <p><b>Dues de les morts van ser considerades per l'investigador o investigadora com a relacionada amb el tractament</b> (empitjorament general de l'estat de salut i hemorràgia per úlcera duodenal).</p>



### Discontinuarions per esdeveniments adversos

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
<p>A l'estudi <b>SPARTAN</b>, hi van haver <u>discontinuarions per esdeveniments adversos</u> (11% apalutamida vs. 7% placebo), <u>reduccions de dosi</u> (9,6% apalutamida vs. 1,8% placebo) i <u>interrupcions de dosi</u> (30% apalutamida vs. 18% placebo).</p> <p>Les reaccions adverses que més van portar a la <u>discontinuarion del tractament</u> amb apalutamida van ser erupcions a la pell (2,4%) i fatiga (1%), la resta van suposar &lt; 1%.</p> <p>Les reaccions adverses que van portar a la discontinuarion del tractament amb apalutamida van ser majors en els pacients amb un ECOG 1 en comparació amb el grup d'ECOG 0.</p>	<p>A l'estudi <b>PROSPER</b>, hi van haver <u>discontinuarions per esdeveniments adversos</u> (9,4% enzalutamida vs. 6% placebo), <u>reduccions de dosi</u> (10,1% enzalutamida vs. 2,8% placebo) i <u>interrupcions de dosi</u> (15,4% enzalutamida vs. 8,6% placebo).</p> <p>Les reaccions adverses que més van portar a la <u>discontinuarion del tractament</u> amb enzalutamida van ser fatiga (1,6%), infart de miocardi (0,4%), insuficiència cardíaca (0,3%), accident cerebrovascular (0,3%) i nàusees (0,3%).</p>

### Altres esdeveniments adversos d'interès

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La incidència ajustada pel temps de tractament de <u>caiguda</u> (16% en el grup apalutamida vs. 9% en el grup placebo) i <u>fractura</u> (12% en el grup apalutamida vs. 6,5% en el grup placebo) es va relacionar amb el temps de tractament, ja que van ser més habituals en tractaments més prolongats (&gt; 1 any).</li> <li>• <u>Hipotiroïdisme</u> (8,1% vs. 2%) va ser més freqüent en els pacients amb previ tractament de substitució tiroïdal (28% vs. 7,5%).</li> <li>• <u>Borradura cutània</u>: la incidència va ser major en el grup d'apalutamida (23,8% vs. 5,5%). La majoria dels esdeveniments (80%) es van resoldre amb medicaments d'ús comú.</li> <li>• <u>Convulsions</u>: apalutamida s'ha associat a un possible risc de convulsions en assaigs no clínics degut a la inhibició del receptor GABA A. A l'estudi SPARTAN, es van notificar dos casos de convulsions (0,2%). Tanmateix, els esdeveniments neurològics poden estar subestimats, ja que es van excloure els pacients amb factors predisposants a patir convulsions.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Disfunció de memòria o cognitiva</u>: en l'assaig PROSPER la incidència va ser més gran en el grup enzalutamida (5,2% vs. 1,9%).</li> <li>• <u>Esdeveniments cardiovasculars</u>: en ajustar les dades pel temps de durada del tractament, en l'assaig PROSPER s'obté una incidència més gran en el grup enzalutamida (4,1% vs. 2,9%). La incidència va ser més gran en pacients amb historial d'esdeveniment cardiovascular no exclouent (9,9% enzalutamida i 8,6% placebo vs. 2,6% enzalutamida i 1,5% placebo).</li> <li>• <u>Segones neoplàsies malignes primàries (SNMP)</u>: en ajustar les dades pel temps de durada del tractament, en l'assaig PROSPER s'obté una incidència més gran en el grup enzalutamida (2,1% vs. 1,0%).</li> <li>• <u>Caigudes</u>: ajustada per durada del tractament (9,5% vs. 4,1%).</li> <li>• <u>Fractures</u>: 11,2% enzalutamida vs. 5,5% placebo. La incidència augmenta quan augmenta l'exposició al tractament. Les més habituals van ser: de costals, compressió espinal, fèmur i de membres superiors. La proporció de fractures patològiques vs. no patològiques no es pot elucidar.</li> <li>• <u>Disfunció renal i hepàtica</u>: les incidències van ser menors en el grup enzalutamida davant placebo (renal: 1,7% vs. 4,1% i hepàtica: 1,2% vs. 1,9%).</li> </ul>

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmacs.

Taula 11. Contraindicacions, precaucions i interaccions dels fàrmacs biològics avaluats segons la fitxa tècnica

Contraindicacions	Apalutamida	Enzalutamida
Hipersensibilitat	Si	Si
<b>Precaucions</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsions/crisis epilèptiques</li> <li>• Caigudes i fractures</li> <li>• Cardiopatia isquèmica</li> <li>• Malaltia cardiovascular recent</li> <li>• Prolongació de l'interval QT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsions/crisis epilèptiques</li> <li>• Malaltia cardiovascular recent</li> <li>• Prolongació de l'interval QT</li> <li>• Síndrome d'encefalopatia posterior reversible</li> </ul>
<b>Interaccions</b>		
Efecte d'altres fàrmacs sobre la seva exposició	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fàrmacs que inhibeixen el CYP2C8: Quan apalutamida s'administri conjuntament amb un inhibidor potent del CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil, clopidogrel) s'ha de considerar reduir la dosi d'apalutamida en funció de la tolerabilitat.</li> <li>• Fàrmacs que inhibeixen el CYP3A4: Quan apalutamida s'administri conjuntament amb un inhibidor potent del CYP3A4 (p. ex., ketoconazole, ritonavir, claritromicina) s'ha de considerar reduir la dosi d'apalutamida en funció de la tolerabilitat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fàrmacs que inhibeixen el CYP2C8: Si s'ha d'administrar simultàniament un inhibidor potent del CYP2C8, la dosi d'enzalutamida s'ha de reduir a 80 mg una vegada al dia.</li> </ul>
Efecte sobre l'exposició a altres fàrmacs	<p>Pot induir els enzims CYP3A4, CYP2B6 i pot inhibir els enzims CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.</p> <p>Es recomana consultar bases de dades d'interaccions actualitzades.</p>	<p>Pot induir els enzims CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, UGT i la proteïna transportadora gp-P.</p> <p><i>In vivo</i> ha mostrat ser un inductor potent del CYP3A4 i inductor moderat del CYP2C9 i CYP2C19.</p> <p>Es recomana consultar bases de dades d'interaccions actualitzades.</p>

### 6.3. Pla de gestió de riscos (4)(5)

Taula 12. Pla de gestió de riscos dels fàrmacs avaluats

	Apalutamida	Enzalutamida
<b>Riscos importants identificats</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Convulsions</li><li>• Caigudes</li><li>• Fractures no patològiques</li><li>• Cardiopatia isquèmica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Convulsions</li><li>• Caigudes</li><li>• Fractures no patològiques</li><li>• Malaltia isquèmica cardíaca</li></ul>
<b>Riscos importants potencials</b>	-	-
<b>Falta d'informació</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu</li><li>• Ús en pacients amb malaltia cardiovascular</li><li>• Potencial carcinogen</li></ul>	-

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

### Disseny

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
Estudi pivot, aleatoritzat, doble cegament, controlat amb placebo.	
Es consideren correctes els factors d'estratificació, encara que es considera que s'hauria d'haver estratificat per regió. Les anàlisis de subgrups no mostren diferències importants d'acord amb la regió.	
Es van detectar errors en l'estratificació de pacients. En l'avaluació de l'EPAR es torna a realitzar l'anàlisi amb una correcta estratificació i els resultats van ser consistents amb les dades publicades.	
Es van produir un 9,2% de desviacions del protocol en el grup apalutamida i un 9,9% en el grup placebo. La majoria van ser per no respectar els criteris d'inclusió i exclusió. No s'ha trobat cap tendència quan es van analitzar les desviacions.	Un 5,8% de pacients del grup enzalutamida van experimentar desviacions del protocol i un 5,1% en el grup placebo. La majoria van ser per no respectar els criteris d'inclusió i per rebre medicació concomitant exclosa per protocol. No s'ha trobat cap tendència quan es van analitzar les desviacions.

### Comparador

No existeix cap fàrmac aprovat per al tractament del CPRC M0. Es considera correcte utilitzar el comparador placebo. Es va continuar amb el tractament de privació androgènica (en cas d'absència d'orquiectomia).

### Variables

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
La <u>variable principal</u> es denomina supervivència lliure de metàstasi (SLM) i en la seva definició especifica metàstasi distal.	La <u>variable principal</u> es denomina supervivència lliure de metàstasi, però no s'especifica que la progressió hagi de ser distal per la qual cosa podria considerar-se com una supervivència lliure de progressió radiològica.
Els resultats de les <u>variables secundàries</u> TFM i SLP tenen consistència amb la variable principal. Per definició són variables pròximes.	Els resultats de les <u>variables secundàries</u> temps fins a la progressió del PSA i temps fins al primer ús de tractament antineoplàstic mostren consistència amb la variable principal.
	Encara que no queda especificat, entenem que la variable temps fins al primer ús de tractament antineoplàstic, considera l'ús de tractament hormonal, al contrari que temps fins al primer ús de quimioteràpia citotòxica, que encara no té resultats madurs.
Les dades de SG, TPS i TFQ són molt immadures.	Les dades de SG són molt immadures.

La EMA va reconèixer SLM com una variable acceptable des del punt de vista del pacient i del clínic. No obstant això, com una gran part de les metàstasis que es detecten són asimptomàtiques, es considera important que les dades de SLM vagin acompanyades de resultats en supervivència i temps fins a progressió simptomàtica. Els resultats obtinguts per aquestes dues variables van en la mateixa direcció que SLM, però encara són immadurs. Les dades finals de SG no estaran disponibles fins a 2023.

### Qualitat de vida

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
El sol·licitant no va proporcionar informació per demostrar la millora de la qualitat de vida dels pacients al braç apalutamida.  L'absència d'anàlisi estadística adequada no permet extreure'n cap conclusió.	El tractament amb enzalutamida no va mostrar diferències estadísticament significatives en qualitat de vida en termes d'empitjorament de puntuació del qüestionari FACT-P.

### Característiques de la població

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
La majoria dels pacients eren blancs (66,3%), 11,6% asiàtics, 5,6% negres o afroamericans.	La majoria dels pacients eren blancs (70,7%), 16,4% asiàtics, 2,2% negres o afroamericans.
La majoria dels pacients tenien un <b>ECOG de 0</b> (77,4%) i <b>TDPSA &lt; 6 m</b> (71,3%).	La majoria dels pacients <b>ECOG 0</b> (80,6%) i <b>TDPSA &lt; 6 m</b> (76,8%).
La mitjana d'edat va ser de 74 anys en ambdós grups.	La mitjana d'edat en el grup enzalutamida va ser de 74 anys i en el grup placebo va ser de 73 anys.

Sembla important recalcar que la població inclosa en els assajos PROSPER i SPARTAN era població denominada d'alt risc de desenvolupar metàstasi definida per un TDPSA < 10 mesos, majoritàriament amb un TDPSA < 6 m i amb un ECOG de 0.

### Rellevància clínica dels resultats

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida (PROSPER)
S'observa una millora estadísticament significativa en la <b>SLM</b> en comparació amb placebo. La mitjana de SLM va ser de 40,51 mesos en el grup apalutamida enfront de 16,20 mesos en el grup placebo.	S'observa una millora estadísticament significativa de la <b>SLM</b> (SLP radiològica) per a enzalutamida en comparació amb placebo. La mitjana de SLM per al grup d'enzalutamida va ser de 36,6 mesos enfront de 14,7 mesos del grup control.
Tot i que les dades de <b>TPS</b> són encara immadures (taxa d'esdeveniments 7,9% apalutamida i 15,7% placebo), van resultar estadísticament significatives.  No obstant això, atès que el nombre d'esdeveniments és baix amb només un 28% dels esdeveniments necessaris per a l'anàlisi final prèviament especificada, l'estimació de la mida de l'efecte pot no ser precisa o reproducible.	Tot i que les dades <b>d'augment del temps fins a la iniciació de quimioteràpia citotòxica</b> són encara immadures (taxa d'esdeveniments 9,1% enzalutamida i 20,5% placebo), les diferències van resultar estadísticament significatives.  No obstant això, atès que el nombre d'esdeveniments és baix amb només un 28% dels esdeveniments necessaris per a l'anàlisi final prèviament especificada, l'estimació de la mida de l'efecte pot no ser precisa o reproducible.
Les dades de supervivència global són molt immadures (taxa d'esdeveniments 7,7% en apalutamida i 10,5% en grup placebo) i les diferències no van ser estadísticament significatives.	Les dades de supervivència global són molt immadures (taxa d'esdeveniments 11% en enzalutamida i 13,2% en grup placebo) i les diferències no van ser estadísticament significatives.

En aquests estudis, els dos fàrmacs demostren augmentar la supervivència lliure de metàstasi, però no hi ha dades sòlides per afirmar que augmenten la supervivència global ni la qualitat de vida. S'estima que les dades de supervivència global d'aquests estudis estaran disponibles el 2023.

Un estudi publicat el 2017 va demostrar que la **SLM és una forta variable subrogada de la supervivència global** en pacients amb càncer de pròstata localitzat. La principal limitació d'aquest

estudi és que va incloure assaigs clínics començats abans de 2005, de manera que les seves troballes són prèvies a una era amb nous tractaments per al càncer de pròstata metastàtic.

### Aplicabilitat

Tots dos estudis se centren en pacients d'alt risc definits pel TDP SA < 10 mesos i, per tant, no existeixen dades de la seva eficàcia en pacients de baix risc.

És important destacar que l'ús precoç d'aquestes teràpies hormonals pot tenir un impacte en el tractament del CPRC una vegada hagi desenvolupat metàstasi. Hi ha falta d'informació sobre quina seria la seqüència correcta de tractament del CPRC M1 una vegada s'ha utilitzat apalutamida o enzalutamida. En molts pacients amb càncer de pròstata s'ha demostrat resistència a andrògens (en el context metastàtic, es considera que hi ha resistència creuada entre abiraterona i enzalutamida, per la qual cosa no es recomana el seu tractament seqüencial). Pel fet que el desenvolupament de resistències creuades és una possibilitat, l'ús d'apalutamida o enzalutamida pot afectar en pròximes línies de tractament en càncer metastàtic (enzalutamida i abiraterona). A l'estudi SPARTAN, el 73% dels pacients van rebre abiraterona com a primera teràpia subsegüent després de progressar amb apalutamida i el resultat observat en la PFS2 és beneficiós, tot i que les dades són encara immadures.

Una conseqüència directa de l'augment de la SLM seria posposar el tractament del CPRC M1, que probablement serien teràpies hormonals com la enzalutamida o l'abiraterona, o el docetaxel.

Els estudis d'enzalutamida per les seves diferents indicacions no ens permeten establir en quina situació el fàrmac donaria un major benefici a la supervivència global, si abans o després del desenvolupament de metàstasi.

En els estudis SPARTAN i PROSPER es realitza seguiment dels pacients amb proves d'imatge cada 4 mesos per veure si han desenvolupat metàstasi, cosa que no és una pràctica habitual.

### Seguretat

És esperable una major proporció de reaccions adverses en els grups intervenció, ja que la durada de tractament va ser major que en el grup control.

Apalutamida (SPARTAN)	Enzalutamida
Sembla que generalment l'apalutamida es tolera correctament. Els esdeveniments adversos més reportats van ser fatiga, hipertensió i erupcions a la pell. Altres efectes adversos d'interès van ser: borradura cutània, fractures, caigudes, convulsions i hipotiroïdisme. L'esdeveniment pel qual va haver-hi més discontinuacions i modificacions va ser la borradura cutània.	Sembla que generalment l'enzalutamida es tolera correctament. Els esdeveniments adversos més reportats van ser fatiga, hipertensió i fractures. Altres efectes adversos d'interès van ser: convulsions, esdeveniments cardiovasculars, SNMP i fractures. L'esdeveniment pel qual va haver-hi més discontinuacions i modificacions va ser la fatiga.
Tot i haver exclòs a pacients amb historial de convulsions o qualsevol condició que pugui predisposar a patir convulsions, dos pacients en tractament amb apalutamida i tres pacients en tractament amb enzalutamida van patir convulsions.	
Falta informació d'ús en pacients amb malaltia cardiovascular recent.	La incidència d'esdeveniments cardiovasculars va ser més gran en pacients amb historial d'esdeveniment cardiovascular no excloent (9,9% enzalutamida i 8,6% placebo vs. 2,6% enzalutamida i 1,5% placebo).

Atès que les dades de supervivència global segueixen sent immadures, l'impacte de l'apalutamida i enzalutamida en la supervivència global en comparació amb el placebo continua sent incert. En aquest context, l'impacte del tractament sobre la qualitat de vida té un paper crucial, a més, tenint en compte que es tracta d'un tractament a llarg termini.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 13, es presenten els costos del tractament amb apalutamida i enzalutamida. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 13. Cost dels fàrmacs amb indicació per al CPRC M0

	Apalutamida Erleada®	Enzalutamida Xtandi
Presentació	Comprimits 60 mg 112 comprimits	40 mg 112 comprimits
Preu envàs / unitari †	Envàs: 3.052,74 € Unitari: 27,26 €	Envàs: 3.052,74 € Unitari: 27,26 €
Posologia	240 mg/dia	160 mg/dia
Preu del tractament un mes (28 dies/cicle)	3.053 €	3.053 €
Cost anual del tractament (13 cicles)	39.799 €	39.799 €

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) el juny de 2021 (PVL notificat + 4% IVA – 7,5% RD)

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Per calcular el nombre de pacients candidats i l'impacte pressupostari d'enzalutamida i apalutamida en un horitzó temporal de 3 anys, s'han tingut en compte les consideracions i assumpcions següents:

- L'estimació del nombre de pacients amb càncer de pròstata resistent a Catalunya es calcula d'acord amb la prevalença a Epanya. Posteriorment, s'aplica la proporció de pacients que són resistents a castració no metastàtics i el percentatge de pacients que es consideren d'alt risc.
- Per al càlcul de pacients al segon i tercer any, s'aplica una correcció tenint en compte els casos incidents en els anys 2 i 3, els casos prevalents i la mortalitat (vegeu la taula 14).
- Per al càlcul del cas base, es considera que actualment no hi ha intervencions farmacològiques de comparació.

- S'ha considerat una taxa de prescripció del 40% dels nous fàrmacs i es realitzen dos escenaris.  
Escenari 1: la taxa de prescripció d'apalutamida i enzalutamida és la mateixa (50% cadascun).  
Escenari 2: la taxa de prescripció d'enzalutamida és superior a la d'apalutamida (60% vs. 40%).

**Taula 14. Estimació de la població diana a enzalutamida o apalutamida**

Àmbit i horitzó temporal: Catalunya. Horitzó temporal 3 anys		
<b>A. Prevalença del càncer de pròstata a Catalunya</b>		4460 <sup>a</sup>
<b>B. CPRC M0</b>	3-5% <sup>b</sup>	134-223
<b>C. CPRC - M0 + alt risc (TD - PSA ≤ 10 mesos)</b>	60% <sup>c</sup>	<b>80-134</b>
<b>Pacients candidats el 2n any</b>		<b>146-244</b>
<b>Pacients candidats el 3r any</b>		<b>213-355</b>

<sup>a</sup> Cleries *et al.* Clin Transl. 2018; 20:647-657 (adaptat).  
<sup>b</sup> Kirby *et al.* Int J Clin Pract. 2011; 65:1180-92; Nakabayashi, *et al.* Cancer 2013; 119:2990-8.  
<sup>c</sup> Hernandez *et al.* Can J Urol. 2015; 22:7858-64.

Tant en l'escenari 1 com en el 2, es calcula que es tractarien entre 32 i 54 pacients amb apalutamida o enzalutamida el primer any, 58-98 pacients el segon any i 85-142 pacients el tercer any. La introducció d'apalutamida i enzalutamida suposaria un impacte pressupostari positiu d'1,2 M€ a 2,1M€ el primer any i de 3,4 M€ a 5,6 M€ el tercer any (vegeu les taules 15 i 16).

**Taula 15. Estimació de l'impacte pressupostari d'apalutamida i enzalutamida durant els tres primers anys en l'escenari 1**

Any	Nombre de pacients apalutamida	Nombre de pacients enzalutamida	Cost tractament amb apalutamida (€)	Cost tractament amb enzalutamida (€)	Impacte pressupostari mitjà respecte del cas base (€)
<b>Primer (40%)</b>	16-27	16-27	636.784 € a 1.074.573 €	636.784 € a 1.074.573 €	<b>1.273.568 € a 2.149.146 €</b>
<b>Segon (40%)</b>	29-49	29-49	1.154.171 € a 1.950.151 €	1.154.171 € a 1.950.151 €	<b>2.308.342 € a 3.900.302 €</b>
<b>Tercer (40%)</b>	43-71	43-71	1.711.357 € a 2.825.729 €	1.711.357 € a 2.825.729 €	<b>3.422.714 € a 5.651.458 €</b>

**Taula 16. Estimació de l'impacte pressupostari d'apalutamida i enzalutamida durant els tres primers anys en l'escenari 2**

Any	Nombre de pacients apalutamida	Nombre de pacients enzalutamida	Cost tractament amb apalutamida (€)	Cost tractament amb enzalutamida (€)	Impacte pressupostari mitjà respecte del cas base (€)
<b>Primer (40%)</b>	13-21	19-33	517.387 € a 835.779 €	756.181 € a 1.313.367 €	<b>1.273.568 € a 2.149.146 €</b>
<b>Segon (40%)</b>	23-39	35-59	915.377 € a 1.552.161 €	1.392.965 € a 2.348.141 €	<b>2.308.342 € a 3.900.302 €</b>
<b>Tercer (40%)</b>	34-57	52-85	1.353.166 € a 2.268.543 €	2.069.548 € a 3.382.915 €	<b>3.422.714 € a 5.651.458 €</b>



## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **Guies SEOM 2017:** document previ a l'aparició d'apalutamida i enzalutamida en aquesta indicació.
  
- **Informe d'avaluació d'enzalutamida, SEOM 2019**
  - Segons la versió 1.1 de l'escala ESMO-MCBS de magnitud de benefici clínic, enzalutamida per al tractament del CPRC no metastàtic tindria un grau 4, ja que presenta un augment de MFS superior a 6 mesos, la qualitat de vida dels pacients no es veu reduïda i no s'observa un augment significatiu de toxicitats greus o sostingudes en el temps.
  - Falten dades madures de supervivència global i no es disposa de biomarcadors que permetin seleccionar el subgrup de pacients en què el benefici del tractament sigui més important.
  
- **Guies ESMO 2015:** no consta el maneig d'aquest grup de pacients (CPRC nm).
  
- **Guies ASCO 2017 (el document és previ a l'aparició d'apalutamida i de l'assaig PROSPER)**
  - Cap dada dona suport a l'ús de teràpies hormonals de segona línia per a pacients amb CPRC M0 amb risc baix de desenvolupar metàstasi (el risc baix és definit com baix PSA i lent temps de doblatge del PSA). Es recomana l'avaluació del PSA cada 4-6 mesos en pacients amb CPRC M0 i un temps de doblatge del PSA lent.
  - Per a pacients diagnosticats de CPRC M0 amb alt risc de desenvolupar metàstasi, es poden oferir teràpies hormonals de segona línia, preferentment en un context d'assaig clínic o després d'una conversa amb el pacient sobre les limitacions en l'evidència i potencials riscos i beneficis de la teràpia.
  - No existeixen assajos fase III aleatoritzats sobre l'ús de teràpies hormonals de segona línia en pacients amb CPRC M0. No obstant això, sí que existeix bibliografia sobre la relació entre l'augment del PSA i els resultats clínics en la població. No existeix evidència per optimitzar l'ordre d'utilització de les teràpies hormonals de segona línia. Smith *et al* van trobar que els nivells de PSA > 10 ng/ml i les velocitats majors de PSA estaven associades a temps fins a l'aparició de metàstasis òssies, supervivència global i supervivència lliure de metàstasis més curtes.
  - TDPSA de 6 mesos es va associar amb una supervivència lliure de metàstasi més curta.
  - En referència a l'ús de corticosteroides en monoteràpia no s'han identificat assaigs fase III. Es va trobar un estudi fase II sense resultats conclouents.

- **Guies NCCN-Prostate cancer (versió 2.2019, 17 d'abril de 2019)**
  - Per a homes que desenvolupen CPRC es recomana continuar la teràpia de privació androgènica amb un agonista o antagonista d'LHRH per mantenir nivells de testosterona < 50 ng/dl. Altres opcions de teràpies hormonals de segona línia són: antiandrògens de primera generació, retirada d'antiandrògens, ketoconazole amb hidrocortisona o sense, corticosteroides, dietilestilbestrol o un altre estrogen, enzalutamida i apalutamida.
  - Resultats de PROSPER i aprovació de l'FDA.
  - Resultats de SPARTAN i aprovació de l'FDA.
  - Recomanació:
    - Observació i seguiment en pacients amb TDPSA > 10 mesos.
    - Tractament amb teràpies hormonals de segona línia per a pacients amb un TDPSA ≤ 10 mesos. Específicament, han de tenir-se en consideració apalutamida i enzalutamida.
    - Els pacients en progressió de la malaltia durant el tractament amb doble bloqueig androgènic poden discontinuar el tractament amb antiandrogen per excloure una resposta de retirada d'andrògens.

## Avaluacions d'altres organismes

Taula 15. Recomanacions d'altres organismes respecte als fàrmacs avaluats

Fàrmac	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Scottish Medicines Consortium (SMC)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
<b>Enzalutamida</b>	<p>No es recomana enzalutamida per al tractament del CPRC M0 d'alt risc (TDPSA <math>\leq</math> 10 mesos).</p> <p>Actualment, quan el CP es torna RC sense metastasi, l'única opció és continuar amb el tractament hormonal.</p> <p>L'assaig clínic demostra que el tractament en aquest moment amb enzalutamida estén el temps fins a l'aparició de metastasi, però no hi ha evidència que augmenti la supervivència del pacient.</p> <p>L'avaluació cost-efectiva és incerta.</p>	<p>En procés.</p>	<p>En negociacions de preu.</p> <p>Es recomana el pagament d'enzalutamida en combinació amb TPA per al tractament del CPRC sense metastasi detectable per a pacients d'alt risc de desenvolupar metastasi solament si es millora la ràtio cost-efectivitat fins a un nivell acceptable.</p>
<b>Apalutamida</b>	<p>Es va iniciar l'avaluació del fàrmac al febrer de 2018.</p> <p>Es va suspendre al febrer de 2019: <i>Following notification from the company, this appraisal has been delayed. The new timelines will be confirmed subsequently.</i></p>	<p>Sense data.</p>	<p>En negociacions de preu.</p> <p>Es recomana el pagament d'apalutamida en combinació amb TPA per al tractament del CPRC sense metastasi detectable per a pacients d'alt risc de desenvolupar metastasi solament si es millora la ràtio cost-efectivitat fins a un nivell acceptable.</p>

## Bibliografia

1. Médica SE de O. Las cifras del cáncer en España. 2019.
2. Armstrong AJ, Victor AD, Davis BJ, Dorff T, Enke CA, Buffett Cancer Center Thomas Farrington PA, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2019 Prostate Cancer. 2019.
3. D'Oncologia IC. Icopraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pròstata [Internet]. Disponible a: [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)
4. European Medicines Agency. Apalutamida - CHMP assessment report [Internet]. 2018. Disponible a: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
5. European Medicines Agency. Enzalutamida - CHMP assessment report [Internet]. 2018. Disponible a: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
6. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2077–85.
7. D'Oncologia IC. Icopraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pròstata.
8. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica apalutamida.
9. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica enzalutamida.
10. Agencia Española del Medicamento. Centro de Información de Medicamentos.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Protocol de l'estudi: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18.
12. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Protocol de l'estudi: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465–74.
13. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18.
14. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465–74.
15. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report Enzalutamide (Xtandi) for non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2019.
16. Wallis CJD, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasivam R, et al. Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide. *Eur Urol Oncol* [Internet]. European Association of Urology; 2018;1(3):238–41. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.04.004>
17. Nieto-Gómez P, Ubago-Pérez R, Cabeza-Barrera J. Efficacy of enzalutamide and apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Indirect comparison. *Actas Urol Esp* [Internet]. AEU; 2019;43(7):355–63. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2019.03.007>

18. Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, et al. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. Elsevier Inc.; 2019;1–7. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.07.001>
19. Lortot Y, Supiot S, Beauval JB, Schlürmann F, Pasticier G, Sargos P, et al. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. Elsevier; 2018;70(April 2018):223–31. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.09.006>