

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

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

2 de juny del 2021

Versió 1

**Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe, hi han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Margarita Majem.
- Experts clínics externs: Albert Font (Servei d'Oncologia de l'Institut Català d'Oncologia), José Pablo Maroto (Servei d'Oncologia de l'Hospital de Sant Pau) i Josep Maria Gaya (Servei d'Urologia de la Fundació Puigvert).
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Lucía Vállez.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Anna Reyes.
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.

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: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Darolutamida 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; 2021.

Paraules clau: darolutamida, antiandrogen, càncer de pròstata, resistent a castració, no metastàtic, neoplàsia.

**Alguns drets reservats**

©2021, 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 .....	5
3. Àrea descriptiva del medicament .....	6
3.1. Utilització en poblacions especials .....	7
3.2. Dades farmacocinètiques .....	7
4. Evidència disponible .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat.....	14
6.1. Esdeveniments adversos .....	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	16
6.3. Pla de gestió de riscos .....	18
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	18
8. Àrea econòmica .....	19
8.1. Cost del tractament .....	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	20
Bibliografia .....	28

## 1. Punts clau

- Darolutamida és un antiandrogèn de segona generació que inhibeix els receptors androgènics i s'uneix amb una alta afinitat directament al domini d'unió al lligand del receptor. Inhibeix competitivament la unió dels andrògens, la translocació nuclear del receptor i la transcripció. El tractament amb darolutamida redueix la proliferació de les cèl·lules tumorals de la pròstata, aconseguint una potent activitat antitumoral.
- S'administra per via oral (dos comprimits de 300 mg dues vegades al dia; dosi diària total de 1.200 mg) i està finançat en pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic (CPRCnm) d'alt risc d'acord amb els següents criteris clínics: alt risc de metastasi (temps de duplicació del PSA [TDPSA] < 6 mesos); nivells de PSA > o igual 2 ng/mL, amb nivells de testosterona de castració < 50 ng/dL o 1,7 nmoL/L durant el tractament amb agonista o antagonista d'LHRH o després d'orquiectomia bilateral; sense evidència prèvia o present de malaltia metastàtica, mitjançant el diagnòstic recomanable per PET/TAC; bon estat funcional (ECOG 0-1); valoració geriàtrica dels pacients potencialment fràgils; anàlisi de les comorbiditats del pacient, i consideració de la medicació concomitant.
- L'eficàcia i la seguretat de darolutamida en el tractament del CPRCnm es va avaluar en un assaig clínic aleatoritzat de fase III controlat amb placebo (estudi ARAMIS). La variable principal va ser la supervivència lliure de metastasi (SLM), una variable subrogada adequada d'SG.
- La mediana d'SLM va ser de 40,4 mesos en el grup de darolutamida i de 18,4 mesos en el grup placebo (HR 0,41; IC 95%: 0,34-0,50), estadísticament significativa. El resultat també va ser favorable a darolutamida en els subgrups preespecificats, sense que hi hagués interacció entre ells.
- L'anàlisi final de la SG es va realitzar després de 254 morts (148 [15,5%] en el grup de darolutamida i 106 [19,1%] en el grup placebo). La mediana de la SG no s'havia assolit en cap dels braços de tractament. El 83% (IC 95%: 80-86) dels pacients en el grup de darolutamida i el 77% (IC 95%: 72-81) en el grup placebo seguien vius als 3 anys. El risc de mort va ser significativament menor en el grup de darolutamida respecte al grup placebo (HR 0,685; IC 95%: 0,533-0,881; p= 0,003048).
- En el moment de l'anàlisi primari, els esdeveniments adversos (EA) es van donar en el 83,2% dels pacients al braç experimental vs. 76,9% en braç control. ). Els EA de qualsevol grau més freqüents en el grup de darolutamida i placebo respectivament, van ser fatiga (12,1% vs 8,7%), diarrea (6,9% vs 5,6%), hipertensió (6,6 % vs 5,2%), dolor en les extremitats (5,8% vs 3,2%), anèmia (5,6% vs 4,5%) i fogots (5,2% vs. 4, 2%).
- Actualment hi ha una altra alternativa en aquest escenari finançada a l'Estat espanyol, que és apalutamida. Enzalutamida disposa d'indicació, però encara es troba en fase de negociació de preu i finançament per part del Ministeri.
- No s'ha realitzat cap comparació directa entre els fàrmacs antiandrogènics per al tractament del CPRCnm. D'altra banda, actualment no es pot establir una seqüència òptima després de progressió a un d'ells.

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

El càncer de pròstata (CP) actualment és el més freqüent en homes a Espanya, amb un total de 34.613 casos detectats el 2020. A més, és el cinquè càncer amb més mortalitat, amb 5.798 morts informades el 2020.<sup>1</sup> La prevalença total a Espanya l'any 2020 va ser de 259.788 casos.<sup>2</sup>

El càncer de pròstata resistent a la castració (CPRC) es defineix com a: progressió de la malaltia amb nivells de testosterona sèrica de castració (< 50 ng/dL o 1,7 nmol/L) i un dels criteris següents:

a) Progressió bioquímica: nivells augmentats d'antigen prostàtic específic (PSA) en 3 mesuraments, distanciat almenys una setmana entre si, amb 2 elevacions superiors al 50% respecte al nadir i un PSA > 2 ng/mL, o

b) Progressió radiològica: aparició de noves lesions. Dues o més lesions òssies noves en gammagrafia òssia o una lesió de teixit tou segons RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).<sup>3</sup>

Entre aquests pacients, el pronòstic, definit com a risc d'aparició de metàstasi, ve determinat per la dinàmica del PSA, i es considera com a grup d'alt risc de disseminació metastàtica els pacients amb un temps de duplicació del PSA (TDPSA) inferior a 10 mesos.<sup>4</sup>

El desenvolupament de metàstasi s'ha relacionat amb els nivells basals de PSA i amb el temps de duplicació del PSA (TDPSA). Els pacients amb un TDPSA < 10 mesos presenten un alt risc de progressar a malaltia metastàtica i el 30% presentarà metàstasis òssies en els 2 anys següents.<sup>6-8</sup>

A Espanya i als països de l'entorn, la prevalença del CPRCnm (no metastàtic) dins del total de CP podria situar-se al voltant del 7%<sup>5</sup>, tot i que estudis recents han demostrat que els pacients amb CPRCnm representen un 2,4% del total de pacients amb càncer de pròstata i, d'aquests, un 40%-60% presenten un alt risc de desenvolupar metàstasi.

Els pacients amb CPRCnm solen ser asimptomàtics i tenen una esperança de vida variable. En aquests pacients, cal avaluar acuradament si el benefici d'un tractament per retardar l'aparició de metàstasi supera els seus riscos potencials. Per tant, és fonamental la identificació dels pacients amb alt risc de desenvolupar metàstasi en un termini breu de temps.

### 2.2. Tractament de la malaltia

El CP localitzat té tractament curatiu, que inclou prostatectomia radical i radioteràpia, així com teràpia de privació androgènica (TPA) amb hormonoteràpia, amb anàlegs agonistes de l'hormona alliberadora d'hormona luteïnitzant (LHRH) (goserelina, leuprorelina o triptorelina), antagonistes d'LHRH (degarelix) o bloqueig androgènic complet (agonista d'LHRH associat a un antiandrogènic de primera generació: bicalutamida o flutamida).

Un cop la malaltia ha avançat i el pacient deixa de ser responsiu a la TPA, la malaltia es categoritza com a resistent a la castració.

Els principals objectius del tractament en els pacients amb CPRCnm són retardar la progressió de la malaltia, ajornant al màxim l'aparició de metàstasi, limitar els possibles efectes adversos derivats del tractament i mantenir la qualitat de vida.<sup>9</sup>

Fins fa uns anys, les opcions de tractament per als pacients que presentaven CPRCnm amb alt risc eren limitades i no existien tractaments específics que retardessin l'aparició de la malaltia metastàtica. Recentment s'han autoritzat tres fàrmacs que comparteixen mecanisme d'acció (apalutamida, darolutamida i enzalutamida) sobre el receptor androgènic per al tractament de pacients amb CPRCnm d'alt risc.

Una variable emprada en els assaigs clínics que es considera subrogada de la supervivència global (SG) és la supervivència lliure de metàstasi (SLM), període de temps que passa el pacient amb CPRCnm fins al desenvolupament de la primera metàstasi.<sup>10</sup> Aquesta variable s'ha emprat en els principals assaigs pivot dels fàrmacs que estan disponibles actualment en aquest escenari de la malaltia.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de darolutamida (Nubeqa®)

<b>Principi actiu</b>	Darolutamida
<b>Nom comercial</b>	Nubeqa®
<b>Laboratori</b>	Bayer AG
<b>Presentacions</b>	Comprimits recoberts amb pel·lícula 300 mg
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Lactosa
<b>Codi ATC</b>	L02BB06 – Teràpia endocrina, antiandrògens
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat
<b>Condicions de dispensació</b>	Hospitalària
<b>Indicació avaluada i data d'autorització</b>	EMA (30/03/2020): per al tractament d'homes adults amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic (CPRCnm) amb alt risc de desenvolupar càncer amb malaltia metastàtica.  FDA (30/7/2019): pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic.
<b>Situació de finançament<sup>11</sup></b>	CPRCnm d'alt risc d'acord amb els següents criteris clínics que han de complir els pacients per a la seva utilització: - alt risc de metàstasi: temps de duplicació del PSA (TDPSA) < 6 mesos. - nivells de PSA > o igual 2 ng/mL, amb nivells de testosterona de castració < 50 ng/dL o 1,7 nmol/L durant el tractament amb agonista o antagonista d'LHRH o després d'orquiectomia bilateral. - Sense evidència prèvia o present de malaltia metastàtica, mitjançant el diagnòstic recomanable per PET/TAC i, sobretot, pel PET/TAC PSMA. - Bon estat funcional (ECOG 0-1). - Valoració geriàtrica dels pacients potencialment fràgils. - Anàlisi de les comorbiditats del pacient. - Consideració de la medicació concomitant. - Enzalutamida, apalutamida i darolutamida no s'han d'utilitzar de manera seqüencial després de presentar progressió a un d'ells.
<b>Mecanisme d'acció</b>	Inhibidor del receptor androgènic amb una estructura flexible de pirazole substituït polar, que s'uneix amb una alta afinitat directament al domini d'unió al lligand del receptor.  Inhibeix competitivament la unió dels andrògens, la translocació nuclear del receptor i la transcripció. Keto-darolutamida, un metabòlit principal, va mostrar una activitat in vitro similar a la de la darolutamida. El tractament amb darolutamida redueix la proliferació de les cèl·lules tumorals de la pròstata, aconseguint una potent activitat antitumoral.

<b>Posologia i forma d'administració</b>	600 mg (dos comprimits de 300 mg) dues vegades al dia (dosi diària total de 1.200 mg) amb aliments, per via oral.
--	---

### 3.1. Utilització en poblacions especials

**Taula 2. Poblacions especials**

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No cal ajustar-ne la dosi en pacients d'edat avançada.
<b>Pediatria</b>	L'ús de darolutamida en la població pediàtrica per a la indicació del tractament del CPRCnm no és apropiat.
<b>Insuficiència renal</b>	No cal ajustar-ne la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Per a pacients amb insuficiència renal greu (TFGe 15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) que no reben hemodiàlisi, la dosi inicial recomanada és de 300 mg dues vegades al dia.
<b>Insuficiència hepàtica</b>	No cal ajustar-ne la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. Es disposa de dades limitades sobre la farmacocinètica de darolutamida en casos d'insuficiència hepàtica moderada. No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu. Per a pacients amb insuficiència hepàtica moderada i greu (classes B i C de l'escala de Child-Pugh), la dosi inicial recomanada és de 300 mg dues vegades al dia.
<b>Embaràs i lactància</b>	Darolutamida pot provocar danys al fetus. No s'han realitzat estudis preclínic de toxicitat per a la reproducció.  Es desconeix si darolutamida o els seus metabòlits són presents en el semen. Si el pacient manté relacions sexuals amb una dona embarassada, ha d'usar preservatiu durant el tractament i fins a 1 setmana després de la finalització del tractament. S'ha d'evitar l'exposició del fetus a un inhibidor del receptor d'andrògens a través de la transferència seminal a la dona embarassada, ja que això podria afectar-ne el desenvolupament.

### 3.2. Dades farmacocinètiques

Darolutamida consta de dos diastereòmers [(S, R)-darolutamida i (S, S)-darolutamida], que s'interconverteixen a través del principal metabòlit circulant, denominat keto-darolutamida. In vitro, les tres substàncies mostren una activitat farmacològica similar.

#### Absorció:

Després de l'administració oral de 600 mg (2 comprimits de 300 mg), solen aconseguir-se concentracions plasmàtiques màximes de darolutamida unes 4 hores després de l'administració. Després de l'administració oral amb aliments, s'assoleix l'estat estacionari al cap de 2-5 dies de la dosificació repetida dues vegades al dia. La biodisponibilitat absoluta de darolutamida per via oral en dejú és d'aproximadament el 30%, i augmenta entre 2,0 i 2,5 vegades quan s'administra amb aliments. Es va observar un augment similar de l'exposició per al metabòlit principal, la keto-darolutamida.

### Distribució:

El volum aparent de distribució de darolutamida després de l'administració intravenosa és de 119 L, cosa que indica que darolutamida es distribueix àmpliament en tot l'organisme, tant en l'espai líquid intracel·lular com en l'extracel·lular. Darolutamida s'uneix de forma moderada (92%) a les proteïnes plasmàtiques, sense cap diferència entre els dos diastereòmers. El pas de darolutamida a través de la barrera hematoencefàlica no s'ha estudiat clínicament, però estudis preclínics indiquen un pas reduït de darolutamida a través de la barrera hematoencefàlica.

### Biotransformació:

Darolutamida es metabolitza fonamentalment mitjançant metabolisme oxidatiu, principalment pel CYP3A4, així com per glucuronidació directa, preferentment per UGT1A9 i UGT1A1.

### Eliminació:

La semivida efectiva de darolutamida i keto-darolutamida en el plasma dels pacients és d'aproximadament 20 hores. Dels dos diastereòmers que componen darolutamida, (S, R)-darolutamida té una semivida efectiva més curta, de 9 hores, en comparació amb (S, S)-darolutamida, amb una semivida efectiva de 22 hores. El 63,4% s'excreta per l'orina (inalterat aproximadament el 7%) i el 32,4% per la femta. Més del 95% de la dosi s'elimina en els 7 dies següents a l'administració.

*Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.*

## **4. Evidència disponible**

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis de març de 2021.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de darolutamida per al tractament del càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic amb alt risc de desenvolupar malaltia metastàtica prové d'un estudi pivot de fase III.

Estudis pivot:

- ARAMIS 17712 (NCT 02200614)<sup>12</sup>: estudi pivot de fase III, amb doble cegament, aleatoritzat (2:1) i controlat amb placebo.

Es disposa també d'una revisió sistemàtica independent en què es compara darolutamida amb les alternatives en el mateix escenari, que s'inclou en l'annex 2 de l'informe tècnic.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.



## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs

Taula 3. Característiques de l'estudi ARAMIS

Estudi ARAMIS	
<b>Disseny</b>	Fase III, cegament doble, multinacional, aleatoritzat (2:1) i controlat amb placebo
<b>Nombre de pacients</b>	1.509 (955 darolutamida vs. 554 placebo)
<b>Criteris d'estratificació</b>	Es va estratificar d'acord amb el TDPSA en $\leq 6$ mesos o $> 6$ mesos i amb l'ús de teràpia dirigida a osteoclasts (bifosfonats o denosumab) a l'inici del tractament (sí, no).
<b>Criteris d'inclusió</b>	Homes $\geq 18$ anys, adenocarcinoma de pròstata confirmat citològicament o histològicament, resistent a la castració (3 augments dels nivells de PSA després del nadir amb almenys 1 setmana de separació durant el tractament de TPA), nivell de testosterona de castració ( $< 50$ ng/dL o $< 1,7$ nmol/L) durant el tractament amb agonista o antagonista d'LHRH o després d'orquiectomia bilateral, ECOG 0-1. Si el pacient té història d'ús d'antiandrògens, el valor de PSA més recent s'ha d'haver obtingut 4 setmanes després de la retirada de la teràpia antiandrògena. CPRC amb PSA de base d'almenys 2 ng/mL, TDPSA $\leq 10$ mesos. En cribratge: hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, neutròfils $\geq 1.500/\mu\text{l}$ , plaquetes $\geq 100.000/\mu\text{l}$ , ALT i AST $\leq 2,5$ vegades el límit superior de normalitat (LSN), bilirubina total $\leq 1,5$ vegades LSN, creatinina $\leq 2,0$ vegades LSN.
<b>Criteris d'exclusió</b>	Metàstasi detectable en el cribratge o història de metàstasi, excepte nòduls limfàtics en pelvis de menys de 2 cm de diàmetre. Malaltia local simptomàtica que requereixi intervenció mèdica, incloent-hi obstrucció urinària o hidronefrosi moderada/greu deguda al càncer de pròstata.  Tractament previ amb antagonistes androgènics de segona generació com enzalutamida o apalutamida, inhibidors del CYP17 com abiraterona, TAK-700 o ketoconazole oral durant més de 28 dies. Ús d'estrògens o inhibidors de la 5-alfa-reductasa en els 28 dies previs a l'aleatorització i d'antagonistes del receptor androgènic en els 28 dies previs al cribratge. Quimioteràpia o immunoteràpia anterior per a càncer de pròstata, excepte tractament adjuvant/neoadjuvant realitzat en els dos anys previs a l'aleatorització. Ús de corticoides sistèmics en dosis superiors a l'equivalent de 10 mg de prednisona al dia en els 28 dies previs a l'aleatorització. Radioteràpia en les 12 setmanes anteriors a l'aleatorització. Tractament amb bifosfonats o denosumab en les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització (excepte indicació d'osteoporosi). Cirurgia major en els 28 dies anteriors a l'aleatorització. Qualsevol dels següents en els 6 mesos previs a l'aleatorització: infart de miocardi, ictus, angina de pit inestable, bypass arterial coronari o perifèric, malaltia congestiva NYHA III-IV. Hipertensió no controlada ( $\geq 160/100$ mmHg) en el cribratge. Malignitat prèvia (excepte lliure de malaltia amb tractament durant almenys els 5 anys anteriors). Hepatitis, VIH o malaltia hepàtica crònica.
<b>Durada</b>	1a anàlisi primària: setembre de 2018; anàlisi final: novembre de 2019  Després de l'anàlisi primària, s'obria el cegament i els pacients del braç control podien rebre darolutamida.
<b>Grup intervenció</b>	Darolutamida 600 mg / 12 hores + TPA* fins a progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o mort

<b>Grup control</b>	Placebo + TPA* fins a progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o mort
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	Supervivència lliure de metàstasi (SLM) Anàlisi per ITT Seguiment cada 16 setmanes
<b>Càlcul de mida mostral</b>	Assumint una HR per a SLM de 0,71, es va calcular la mida mostral de 1.500 pacients. Amb aproximadament 385 esdeveniments en la variable primària s'aconsegueix una potència estadística del 91%. Prova log-rang de dues cues amb nivell de significació 0,05.

ITT: intenció de tractar; TDPSA: temps de duplicació del PSA; TPA: teràpia de privació androgènica.

\* Es va mantenir durant tot l'estudi la teràpia amb agonistes o antagonistes de l'hormona alliberadora de l'hormona luteïnizant (LHRH).

## Variables utilitzades als assaigs

A continuació es descriuen les variables principals i secundàries de l'estudi pivot.

Taula 4. Variables utilitzades als assaigs

Variable	Descripció
<b>Variable primària</b>	
Supervivència lliure de metàstasi (SLM)	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió radiològica o mort per qualsevol causa (el que passés abans). La presència de metàstasi es determinava mitjançant una revisió central independent cega cada 16 setmanes.
<b>Variables secundàries</b>	
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa o abandonament de l'assaig.
Temps fins a progressió del dolor	Augment de $\geq 2$ punts en la puntuació del qüestionari BPI-SF o inici del tractament amb opioides (el que passés abans).
Temps fins al primer ús de quimioteràpia citotòxica	Temps des de l'aleatorització fins al primer ús de quimioteràpia citotòxica per a càncer de pròstata.
Temps fins al primer esdeveniment simptomàtic esquelètic	Temps fins a la primera teràpia amb radiació externa per alleujar símptomes esquelètics, aparició de fractura òssia simptomàtica, aparició de compressió de medul·la espinal o realització de cirurgia ortopèdica relacionada amb el tumor.
<b>Variables exploratòries</b>	
Resposta i progressió del PSA	Temps de progressió del PSA des de l'aleatorització
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'aleatorització fins a evidència de progressió radiològica, incloent-hi recaigudes locals, nous nòduls limfàtics o mort per qualsevol causa (el que passés abans).
Qualitat de vida	EQ-5D-5L BPI-SF ( <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> ): escala de 10 punts on les puntuacions més altes es relacionen amb més dolor. La diferència mínima clínicament significativa és de 2 punts. EORTC QLQ-PR25 ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire urinary symptoms subscale</i> ): qüestionari de 25 ítems on les puntuacions més altes es relacionen amb uns millors efectes sobre la qualitat de vida. La diferència mínima clínicament significativa és de 8 punts. FACT-P ( <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> ): inclou 39 ítems. Rang: 1 a 156. Les puntuacions més altes es relacionen amb una millor qualitat de vida. La diferència mínima clínicament significativa és de 10 punts. EQ-5D-3L ( <i>EuroQol Group 5-dimension 3-level</i> ): inclou 5 dimensions amb 3 nivells de resposta. Rang: -0,59 a 1. Les puntuacions més altes es relacionen amb un millor nivell de salut. La diferència mínima clínicament significativa és de 0,06 punts.

## Característiques dels pacients inclosos

Les característiques basals dels pacients, així com les característiques de la malaltia en el moment del diagnòstic, estaven correctament equilibrades entre els dos grups de tractament. La mediana d'edat va ser de 74 anys (rang 48-95) i el 8,5% dels pacients tenien  $\geq 85$  anys. Un 73% dels pacients presentaven una puntuació de Gleason  $\geq 7$  en el moment del diagnòstic.

La mediana del TDPSA va ser de 4,5 mesos, amb aproximadament un 70% de pacients amb TDPSA  $< 6$  mesos.

El 9% dels pacients s'havien sotmès a una orquiectomia prèvia; el 25%, a una prostatectomia prèvia, i el 50% havien rebut almenys un tractament de radioteràpia anteriorment. El 76% dels pacients havien rebut més d'un tractament hormonal previ. Els pacients tenien ECOG 0 (69%) o 1 (31%) a l'inici de l'estudi.

## Resultats

L'anàlisi primària (3 de setembre de 2018) es va realitzar després d'una mitjana de seguiment de 18 mesos. En el moment de l'anàlisi no s'havia arribat a la mediana de supervivència global en cap dels grups de tractament, de manera que les dades es consideren immadures. En el moment del tall continuaven amb el tractament el 64,4% dels pacients del braç de darolutamida i el 36,1% dels pacients del braç de placebo.

Els resultats de l'anàlisi final de la SG varen mostrar diferències estadísticament significatives a favor de darolutamida (HR 0,68; IC 95%: 0,533-0,881;  $p = 0,003048$ ), encara que no es va assolir la mediana de tractament per a aquesta variable.

La raó principal de suspensió del tractament va ser el desenvolupament de metàstasi, que va ser d'un 11,7% al braç experimental vs. un 23,3% al braç control.

A la taula 5 es mostren els resultats de la variable principal i les variables secundàries.

**Taula 5. Resultats de l'assaig clínic de darolutamida en el tractament del càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic amb alt risc de desenvolupar càncer amb malaltia metastàtica**

Variable	Estudi ARAMIS			
	Darolutamida (n = 955)	Placebo (n = 554)	HR	IC 95% (p)
<b>Resultats variables principals</b>				
<b>Mediana SLM (mesos, IC 95%)</b>	40,4 (34,3-NA)	18,4 (15,5-22,3)	0,41	0,34-0,50 (p < 0,001)
<b>Resultats variables secundàries</b>				
<b>Mediana SG (mesos, IC 95%)</b>	NA (44,4-NA)	NA (NA-NA)	0,71	0,50-0,99 (p = 0,045)*
<b>Mediana temps fins a progressió del dolor (mesos, IC 95%)</b>	40,3 (33,2-41,2)	25,4 (19,1-29,6)	0,65	0,53-0,78 (p < 0,001)
<b>Mediana temps fins al primer esdeveniment simptomàtic esquelètic (mesos, IC 95%)</b>	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	0,43	0,22-0,84 (p = 0,011)
<b>Mediana temps fins al primer ús de quimioteràpia citotòxica (mesos, IC 95%)</b>	NA (NA-NA)	38,2 (35,6-41,9)	0,43	0,31-0,59 (p < 0,001)
<b>Mediana temps fins a progressió PSA (mesos, IC 95%)</b>	33,2	7,3	0,13	0,11-0,16 (p < 0,001)
<b>Mediana SLP (mesos, IC 95%)</b>	36,8 (32,9-NA)	14,8 (11,8-18,4)	0,38	0,32-0,45 (p < 0,001)

HR: hazard ratio; NA: no assolida; PSA: antigen prostàtic específic; SLM: supervivència lliure de metastasi; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TPA: teràpia de privació androgènica.

\* No s'assoleix la significació estadística, ja que el valor de  $p$  per a l'SG no va assolir el llindar predefinit de significació estadística.

La primera anàlisi d'SLM es va realitzar després de 437 esdeveniments. La mediana d'SLM va ser de 40,4 mesos en el grup de darolutamida i de 18,4 en el de placebo (HR 0,41; IC 95%: 0,34-0,50), sent la diferència estadísticament significativa (figura 1). El resultat també va ser favorable a darolutamida en els subgrups preespecificats, sense que hi hagués interacció entre ells.

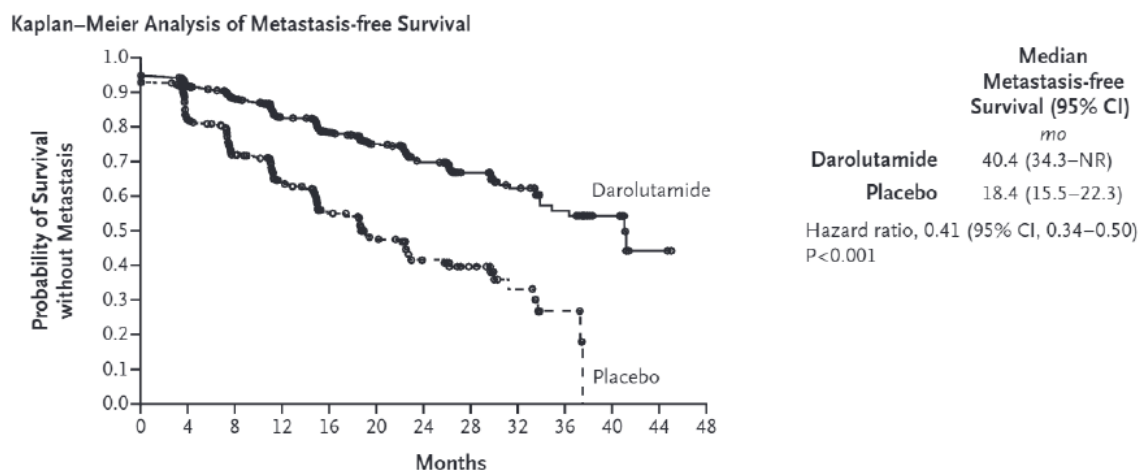


Figura 1. Corbes de Kaplan-Meier d'SLM

En el moment de l'anàlisi primària, el 29,5% i el 36,7% dels pacients que havien discontinuat el tractament amb darolutamida i placebo, respectivament, van rebre tractament posterior per al CPRC metastàtic, principalment amb docetaxel (50%), abiraterona (15%) o enzalutamida (16%).

Quan es va realitzar l'anàlisi final per a l'SG i la resta de variables secundàries (15 de novembre de 2019), la mitjana de seguiment era de 29 mesos. Aquí ja s'havia produït el desemascament de l'estudi, i els 170 pacients que continuaven al braç de placebo van passar tots a rebre darolutamida. La mediana de temps d'exposició a darolutamida va ser de 25,8 mesos en els pacients del grup experimental i d'11 mesos en els pacients del grup control, que van rebre darolutamida durant la fase oberta.

En l'anàlisi final publicat, els resultats de les variables secundàries són els següents: SG (HR 0,685; IC 95%: 0,533-0,881;  $p = 0,003048$ ); temps fins progressió del dolor (HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,79;  $p < 0,001$ ); temps fins el primer ús de quimioteràpia citotòxica (HR 0,58; IC 95%: 0,44-0,76;  $p < 0,001$ ); i temps fins el primer esdeveniment simptomàtic esquelètic (HR 0,48; IC 95%: 0,29-0,82;  $p = 0,005$ ).

Pel que fa a les teràpies posteriors, el 55% dels pacients del grup placebo van rebre tractaments amb darolutamida (31%) i altres teràpies (principalment docetaxel).

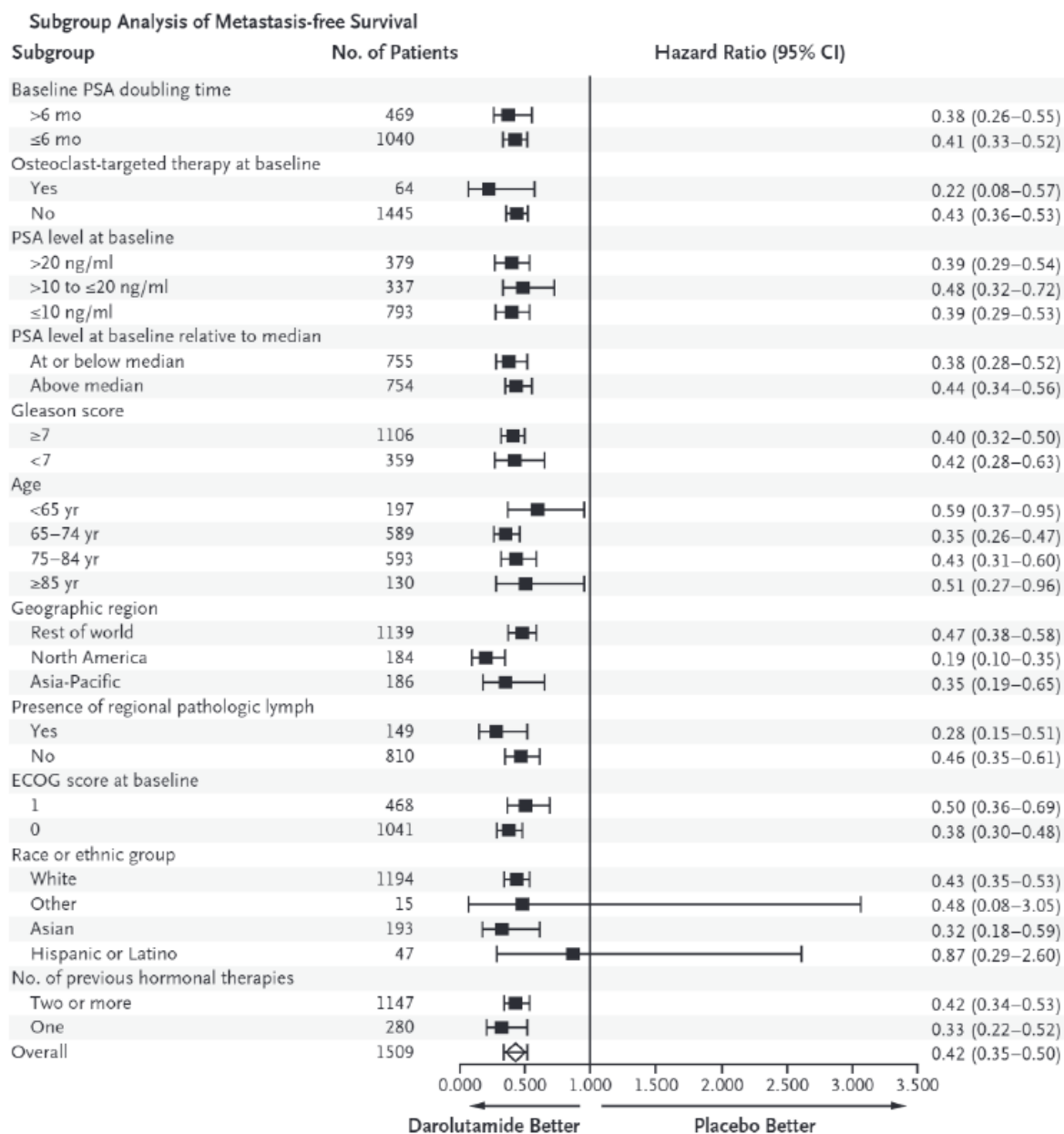
En l'anàlisi final de l'SG encara no s'havia arribat a la mediana en cap dels braços de tractament. Es va estimar una taxa d'SG a 3 anys del 83% per al grup de darolutamida vs. el 77% per a placebo, amb un risc menor de mort per al braç experimental (HR 0,69; IC 95%: 0,53-0,88;  $p = 0,003$ ).

Al cap de 3 anys, el percentatge de pacients que no havia rebut encara la primera quimioteràpia citotòxica va ser del 83% en el grup de darolutamida i del 75% en el grup placebo (HR 0,58; IC 95%: 0,44-0,76;  $p < 0,001$ ).

### **Anàlisi de subgrups**

El benefici de darolutamida en l'SLM va ser consistent en tots els subgrups de pacients inclosos en els criteris d'estratificació: TDPSA ( $> 6$  mesos o  $\leq 6$  mesos) i ús previ de fàrmacs dirigits a l'os (sí o no). Tampoc no es van mostrar diferències en la presència de malaltia locoregional (N0 o N1), el PSA a l'inici de l'estudi ( $\leq 10$ , o 10-20, o  $> 20$  ng/mL), la puntuació de Gleason en el moment del diagnòstic ( $< 7$  o  $\geq 7$ ), l'edat ( $< 65$  o  $\geq 65$ ), la regió geogràfica (Amèrica del Nord, Europa, resta del món), l'ECOG PS basal (0 o 1), o el nombre de tractaments hormonals previs (1 o  $> 2$ ). Destaquen la raça «una altra» i l'ètnia «hispana o llatí» amb resultats que no arriben a la significació estadística, però el nombre de pacients és massa baix per extreure'n conclusions.

No existeix interacció entre els diferents subgrups, de manera que es pot concloure que en tots ells hi ha un benefici de darolutamida enfront de placebo, sense evidència que hi hagi diferències entre ells.



### Qualitat de vida

Pel que fa a l'anàlisi de la qualitat de vida, el temps fins empitjorament dels símptomes urinaris ser més gran per darolutamida que per placebo, amb una mitjana de temps de 14,78 mesos (IC95% 14,52-18,43) al braç de darolutamida i 7,62 mesos (IC 95 % 7,39-11,04) al braç control, amb una diferència a favor de darolutamida de 7,16 mesos.

El percentatge de pacients amb millora dels símptomes urinaris va ser més gran en el braç de darolutamida, així com el temps fins a l'empitjorament dels símptomes urinaris (7,62 mesos [IC 95%: 7,39-11,04]).

El percentatge de pacients amb deteriorament en la puntuació de l'índex EQ-5D-3L al cap de 16 setmanes va ser similar entre els braços.

## 6. Avaluació de la seguretat

La seguretat de darolutamida ha estat avaluada en 1.509 pacients de l'assaig pivot ARAMIS. L'exposició mitjana al fàrmac va ser de 14,8 mesos (0,1-44,3).

Les reaccions adverses descrites com a molt freqüents i freqüents en la fitxa tècnica són: fatiga, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, erupció, dolor a extremitats, dolor musculoesquelètic, fractures, neutropènia i augment d'enzims hepàtics.

### 6.1. Esdeveniments adversos

La incidència d'EA va ser del 83,2% al braç de darolutamida i del 76,9% al braç de placebo; un 24,7% i 19,5%, respectivament, van ser de grau 3-4.

Segons l'anàlisi primari, la mediana de la durada del tractament va ser de 14,8 mesos en el grup de darolutamida i de 11 mesos en el grup placebo..

Els EA de qualsevol grau més freqüents en els grups de darolutamida i de placebo, respectivament, van ser: fatiga (12,1% vs. 8,7%), diarrea (6,9% vs. 5,6%), hipertensió (6,6% vs. 5,2%), dolor a les extremitats (5,8% vs. 3,2%), anèmia (5,6% vs. 4,5%) i fogots (5,2% vs. 4,2%). (Vegeu la taula 6.)

**Taula 6. Principals EA de darolutamida a l'assaig ARAMIS**

Incidència d'EA				
N (%)	Darolutamida (n = 954)		Placebo (n = 554)	
	EA de qualsevol grau (%)	EA grau ≥ 3 (%)	EA de qualsevol grau (%)	EA grau ≥ 3 (%)
Fatiga	12,1	0,4	8,7	0,9
Mal d'esquena	8,8	0,4	9,0	0,2
Artràlgia	8,1	0,3	9,2	0,4
Diarrea	6,9	0	5,6	0,2
Hipertensió	6,6	3,1	5,2	2,2
Restrenyiment	6,3	0	6,1	0
Mal de braços i cames	5,8	0	3,2	0,2
Anèmia	5,6	0,8	4,5	0,4
Fogots	5,2	0	4,2	0
Nàusees	5,0	0,2	5,8	0
Infecció d'orina	4,9	0,6	5,1	0,5
Retenció urinària	3,5	1,6	6,5	2,0
Fractures òssies	4,2	0,9	3,6	0,9
Caigudes	4,2	0,8	4,7	0,7
Rash	2,9	0,1	0,9	0
Pèrdua de pes	3,6	0	2,2	0
Marejos o vertígens	4,5	0,2	4,0	0,2
Isquèmia cerebral	1,4	0,7	1,4	0,7
Fallada cardíaca	1,9	0,5	0,9	0

Dels EA de grau 3, el més freqüent va ser la hipertensió en els dos grups de tractament.

La incidència d'EA greus va ser del 24,8% en el grup experimental respecte al 20% en el grup control. L'EA greu més freqüent va ser la patologia cardíaca (5,3% de darolutamida enfront de 3,2% de placebo) i es va donar principalment en pacients més grans de 75 anys. Altres EA greus freqüents van ser: retenció urinària (1,6% darolutamida vs. 3,2% placebo), pneumònia (1,4% vs. 1,1%) i hematúria (1% vs. 1,1%).



La incidència de convulsions va ser similar en els dos grups de tractament (0,21% darolutamida vs. 0,18% placebo). Dels 12 pacients inclosos amb antecedents de convulsions, cap va presentar aquest EA.

La incidència de trastorns cardíacs va ser superior en el braç de darolutamida que en el de placebo (11,8% vs. 7,4%, respectivament), principalment arrítmies cardíques, cardiopatia isquèmica i insuficiència cardíaca. La taxa de mortalitat per malaltia cardiovascular va ser comparable entre els braços de tractament (1,9% darolutamida vs. 2,0% placebo), així com la cardiopatia isquèmica de grau 5 (0,3% vs. 0,2%).

Les suspensions de tractament a causa d'un EA van ser similars en ambdós grups (8,9% darolutamida vs. 8,7% placebo).

Pel que fa a les modificacions de dosi, es van produir en el 15,2% dels casos (5,1% relacionades amb el fàrmac) en el grup experimental vs. el 9,7% (2,5% relacionades amb el fàrmac) en el grup placebo. No es recomana reduir la dosi per sota de 300 mg dues vegades al dia en no haver-se establert la seva eficàcia.

La causa més comuna de mort en els braços de darolutamida i placebo va ser el càncer de pròstata (3,1% vs. 4,5% de tots els pacients, respectivament), seguit d'«altres» (2,4% vs. 1,8%) i les malalties cardiovasculars (1,9% vs. 2,0%).

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions<sup>13</sup>

### Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions:

- Malaltia cardiovascular recent

En els estudis clínics es va excloure pacients amb malaltia cardiovascular clínicament significativa en els últims 6 mesos, incloent-hi accident cerebrovascular, infart de miocardi, angina de pit greu/inestable, empelt anastomòtic en artèria perifèrica/coronària i insuficiència cardíaca congestiva simptomàtica. Per tant, en aquests pacients no s'ha establert la seguretat de darolutamida.

- El tractament de privació d'andrògens pot prolongar l'interval QT.

En els pacients amb antecedents de factors de risc de prolongació de l'interval QT i en els pacients tractats de forma concomitant amb medicaments que poden perllongar l'interval QT, els metges avaluaran la relació benefici-risc, incloent-hi la possibilitat de *torsade de pointes* abans d'iniciar el tractament.

- Informació sobre excipients

Darolutamida conté lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.



## Interaccions

- Inductors de CYP3A4 i P-gp  
Darolutamida és un substrat del CYP3A4 i la glicoproteïna P (P-gp). No es recomana l'ús d'inductors potents i moderats del CYP3A4 ni d'inductors de la P-gp (carbamazepina, fenobarbital, herba de Sant Joan, fenitoïna i rifampicina) durant el tractament amb darolutamida, llevat que no hi hagi alternativa terapèutica.
- Inhibidors de CYP3A4, P-gp i BCRP  
Darolutamida és un substrat del CYP3A4, la P-gp i la proteïna de resistència en càncer de mama (BCRP). L'ús concomitant de darolutamida amb una combinació d'un inhibidor de la P-gp i un inhibidor potent del CYP3A4 augmenta l'exposició de darolutamida, cosa que pot augmentar el risc de reaccions adverses a darolutamida. Es recomana vigilar els pacients més freqüentment per detectar reaccions adverses a darolutamida i modificar-ne la dosi segons sigui necessari.
- Inhibidors d'UGT1A9  
Darolutamida és un substrat d'UGT1A9. No s'espera cap interacció farmacològica clínicament rellevant en cas d'administració d'inhibidors d'UGT1A9 i es pot administrar conjuntament amb aquests inhibidors.
- Substrats de P-gp  
No s'espera una interacció farmacològica clínicament rellevant en cas d'administració de substrats de la P-gp. Darolutamida es pot administrar conjuntament amb substrats de la P-gp (per exemple, digoxina, verapamil o nifedipina).
- Substrats de CYP3A4  
Darolutamida és un inductor suau del CYP3A4. No s'espera una interacció farmacològica clínicament rellevant en cas d'administració de substrats del CYP. Darolutamida es pot administrar conjuntament amb substrats del CYP (per exemple, warfarina, L-tiroxina i omeprazole).
- Medicaments que perllonguen l'interval QT  
Atès que el tractament de privació d'andrògens pot prolongar l'interval QT, s'ha d'avaluar de manera acurada l'administració conjunta amb medicaments que se sap que perllonguen l'interval QT o medicaments capaços d'induir *torsade de pointes*, com ara els antiarrítmics de classe IA (p. ex., quinidina, disopiramida) o de classe III (p. ex., amiodarona, sotalol), metadona, moxifloxacina i antipsicòtics (p. ex., haloperidol).

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### 6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 7. Riscos importants i informació pendent

Riscos identificats	Cap
<b>Riscos potencials</b>	Reaccions adverses com a conseqüència d'una exposició més gran en pacients amb insuficiència hepàtica greu Esdeveniments cardiovasculars en pacients amb antecedents CV importants
<b>Informació pendent</b>	Ús en pacients amb insuficiència renal greu Potencial de carcinogenicitat

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir-ne més informació.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi pivot que ha conduït a l'aprovació del fàrmac presenta un disseny adequat i amb baix risc de biaix. ARAMIS és un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo i amb anàlisi per intenció de tractar. Es va fer un seguiment de tots els pacients i es va informar de les pèrdues i la raó de l'abandonament.

L'assaig estava dissenyat amb una primera fase de cegament doble, en què es realitzava l'anàlisi primària, i una fase oberta posterior, en la qual es permetia als pacients del braç de placebo creuar al braç experimental si no havien progressat. Aquest creuament i els tractaments posteriors podrien afectar l'anàlisi d'SG final.

Els pacients es van aleatoritzar a rebre darolutamida + TPA o placebo + TPA (2:1) i es van estratificar segons el TDPSA i si havien rebut tractament previ amb bifosfonats/denosumab.

El comparador utilitzat (placebo + TPA) es considera adequat atès que en el moment del disseny de l'estudi no hi havia alternatives diferents de la TPA. Fins recentment, els pacients resistents a castració es mantenien en tractament amb la TPA malgrat no hi estiguessin responent, o bé es mantenien en observació fins que fessin metàstasi i poguessin rebre el següent tractament efectiu. Tanmateix, seria desitjable disposar d'un estudi que comparés de forma directa dos antiandrògens de segona generació.

L'estudi era multicèntric i multinacional. Els dos grups de pacients estaven ben equilibrats. S'hi van incloure pacients amb CPRC amb un bon estat funcional i sense metàstasi i alt risc de metàstasi. La majoria dels pacients inclosos presentava una mediana de TDPSA de 4 mesos. La població inclosa es considera extrapolable i representativa de la població amb CPRC no metastàtic del nostre entorn.

La variable principal (SLM) es considera acceptable en aquest context de malaltia en particular, ja que els pacients tenen un curs prolongat de la malaltia.

S'ha mostrat que darolutamida incrementa el temps lliure de metàstasi amb beneficis potencials en supervivència. Els resultats de l'estudi pivot van demostrar un efecte del tractament clínicament i estadísticament significatiu per a l'SLM, amb un quocient de risc de 0,413 (IC del 95% [0,341; 0,500];  $p < 0,000001$ ), que representa una reducció del 59% en el risc de metàstasi o mort en el braç de darolutamida en comparació amb el braç de placebo. La mediana d'SLM va ser de 40,4 mesos en el braç de darolutamida en comparació amb 18,4 mesos al braç de placebo, que és una diferència clínicament significativa de 22 mesos a favor de darolutamida. Les taxes sense esdeveniments a 4, 8, 12, 24 i 36 mesos demostren que el benefici del tractament amb darolutamida pel que fa a l'SLM es va mantenir al llarg del temps.

Els resultats de les variables secundàries i exploratòries també presenten diferències a favor de darolutamida. Les dades d'SG mostren una tendència de benefici per a darolutamida, però són massa immadures per treure'n conclusions fermes. En l'anàlisi final, malgrat que encara no s'havien assolit les medianes, es va mostrar una diferència estadísticament significativa en l'SG.

El benefici del tractament amb darolutamida en l'anàlisi de subgrups no va dependre de les característiques pronòstiques específiques del càncer de pròstata. També hi va haver un benefici del tractament amb darolutamida en totes les edats i si els pacients van rebre  $\geq 2$  línies de teràpies hormonals abans de començar el tractament amb darolutamida.

Pel que fa al perfil de seguretat, sembla que la darolutamida és ben tolerada en l'estudi ARAMIS, amb una baixa incidència global d'efectes adversos relacionats amb el tractament.

Darolutamida es va associar amb una incidència més gran de fatiga, erupció cutània, dolor musculoesquelètic i dolor a les extremitats. No obstant això, aquests esdeveniments semblaven manejables i la majoria tenien una gravetat de grau 1 o 2.

Alguns dels esdeveniments notificats, com trastorns cardíacs, convulsions, fogots o sufocacions, hipertensió, ginecomàstia, esdeveniments tromboembòlics, neutropènia i pneumonitis, es controlaran de prop en l'informe periòdic de seguretat.

Cal interpretar els resultats de qualitat de vida tenint en compte que es tracta d'una població lliure de metàstasi i, per tant, amb escassa repercussió simptomàtica. Per tant, cal considerar el fet que el tractament amb darolutamida com a mínim no empitjora la qualitat de vida dels pacients com una dada favorable a darolutamida. A això s'afegeix el benefici de mantenir els pacients sense progressió del dolor durant un temps significativament més gran.

Actualment hi ha dos fàrmacs més autoritzats en aquesta indicació. Un d'ells (apalutamida) està finançat a l'Estat espanyol amb les mateixes condicions que darolutamida; per contra, enzalutamida encara es troba en el procés de negociació de preu i finançament per part del Ministeri.

No hi ha cap comparació directa entre els fàrmacs antiandrogènics de segona generació i, per tant, queden incerteses sobre l'eficàcia i la seguretat relatives de darolutamida davant altres alternatives. D'altra banda, tampoc no es coneix quina seria la seqüència òptima en els tractaments disponibles en aquest escenari.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament

A la taula 8 es presenten els costos del tractament amb darolutamida davant del cost del comparador: apalutamida. Actualment no es disposa de decisió de preu i finançament d'enzalutamida en la indicació de CPRCnm d'alt risc; per tant, no es considera com a alternativa de tractament en l'estudi econòmic.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos 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 8. Cost de darolutamida i del seu comparador

	Darolutamida	Apalutamida
<b>Presentació</b>	Nubeqa® 300 mg, 112 comprimits recoberts amb pel·lícula	Erleada® 60 mg, 112 comprimits recoberts amb pel·lícula
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	Preu envàs: 3.052,74 € / preu unitari: 27,26 €	Preu envàs: 3.358,41 € / preu unitari: 29,99 €
<b>Posologia</b>	1.200 mg/dia	240 mg/dia
<b>Cost cicle (28 dies)</b>	3.052,74 €	3.052,74 €
<b>Cost tractament anual</b>	39.685,62 € (13 cicles)	39.685,62€ (13 cicles)
<b>Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡</b>	0 €	Referència

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) el mes d'abril de 2021 ([PVL notificat + IVA 4%] – RD %).

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Nota: ambdós fàrmacs s'administren en combinació amb teràpia de privació androgènica (TPA), però no s'ha considerat aquest cost en els càlculs del cost del tractament.

El cost incremental anual respecte al comparador seria de 0 €, ja que ambdues alternatives presenten el mateix cost de tractament.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

L'estimació de pacients susceptibles de rebre el tractament prové de dades epidemiològiques obtingudes de la literatura científica, així com de dades proporcionades pels experts consultats.

L'estimació del nombre de pacients amb CPRCnm d'alt risc candidats a tractament a Catalunya es calcula sobre la base de la prevalença del càncer de pròstata a Espanya. Posteriorment, s'hi aplica la proporció de pacients resistents a castració no metastàtics, seguida de la proporció de pacients que es consideren d'alt risc i la proporció d'aquells susceptibles de complir la resta de criteris de finançament. 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 9).

**Taula 9. Estimació de la població diana**

<b>Estimació de pacients adults amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic (CPRCnm) d'alt risc candidats a tractament</b>		
<b>Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT; 3 anys</b>		
<b>Pacients candidats el primer any</b>		
A. Prevalença del càncer de pròstata a Catalunya		4.501 <sup>a</sup>
B. CPRCnm	4% <sup>b</sup>	180
C. CPRCnm + alt risc (TDP&SA < 6 mesos)	60% <sup>c</sup>	108
D. Altres criteris de restricció de finançament* (pacients candidats a tractament)	75% <sup>d</sup>	<b>81</b>
<b>Pacients candidats el segon any</b>		<b>148</b>
<b>Pacients candidats el tercer any</b>		<b>215</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.  
<sup>d</sup> Opinió d'experts consultats.  
\* Nivells de PSA > o igual a 2 ng/mL, amb nivells de testosterona de castració < 50 ng/dL o 1,7 nmoL/L durant el tractament amb agonista o antagonista d'LHRH o després d'orquiectomia bilateral, bon estat funcional (ECOG 0-1), valoració geriàtrica dels pacients potencialment fràgils, anàlisi de les comorbiditats del pacient i consideració de la medicació concomitant.

A la taula 10 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys. En aquest impacte:

- S'assumeix que la durada del tractament amb darolutamida i apalutamida és de 36 mesos per a tots els pacients tractats. No es preveuen reduccions de dosi ni interrupcions del tractament.
- S'assumeix que un 40%, 30% i 20% dels pacients susceptibles de ser tractats amb antiandrògens de segona generació en els anys 1, 2 i 3, respectivament, no rebran tractament i rebran un millor tractament estàndard de suport.
- S'assumeix que la població candidata a rebre tractament amb antiandrògens de segona generació serà la mateixa en ambdós escenaris (sense darolutamida i amb darolutamida). A l'escenari amb darolutamida, s'assumeix la mateixa quota de mercat per a apalutamida i darolutamida.
- S'assumeix que els pacients incidents inicien el tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.
- Ambdós fàrmacs s'administren en combinació amb teràpia de privació androgènica (TPA), però no s'ha considerat aquest cost en els càlculs del cost del tractament.

**Taula 10. Estimació de l'impacte pressupostari**

BSC: millor tractament estàndard de suport (*best supportive care*); TPA: teràpia de privació androgènica.

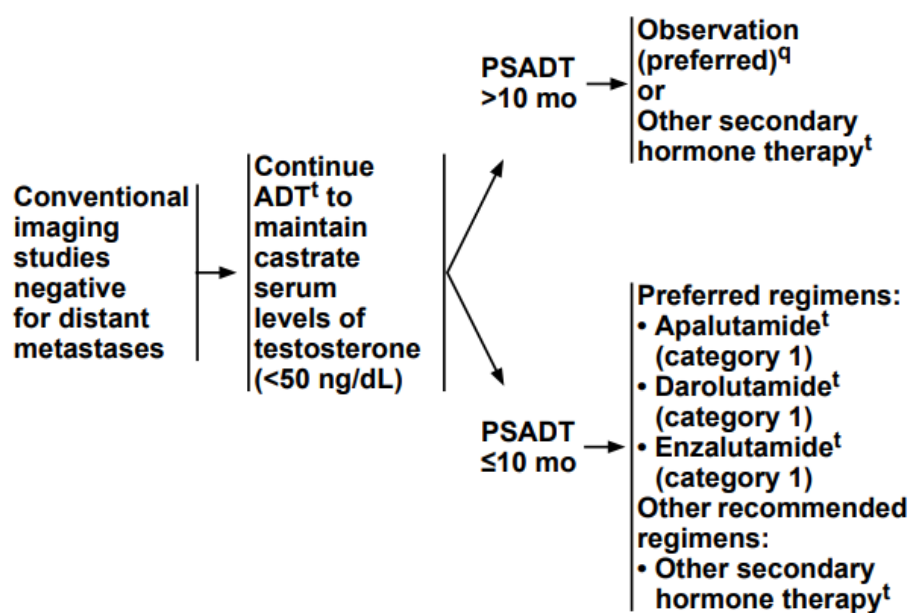
L'impacte pressupostari incremental agregat per als pròxims 3 anys a l'escenari on s'adopta darolutamida per als pacients adults amb CPRCnm d'alt risc seria neutre, sense variacions respecte a l'escenari sense darolutamida. En el supòsit d'una variació en la proporció de pacients amb CPRCnm per al càlcul de la població de pacients candidats (rang de 3%-5% de tots els casos de càncer de pròstata), o el supòsit d'un desplaçament de quotes de mercat a favor de darolutamida (per exemple, preveient quotes de mercat del 45%, 50% i 55% per a darolutamida en els anys 1, 2 i 3 de l'escenari amb darolutamida), l'impacte pressupostari

	Escenari sense darolutamida			Escenari amb darolutamida		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
<b>Població susceptible de tractament</b>	<b>81</b>	<b>148</b>	<b>215</b>	<b>81</b>	<b>148</b>	<b>215</b>
Apalutamida + TPA (%)	49 (60%)	104 (70%)	172 (80%)	24 (30%)	52 (35%)	86 (40%)
Darolutamida + TPA (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (30%)	52 (35%)	86 (40%)
BSC (%)	32 (40%)	44 (30%)	43 (20%)	33 (40%)	44 (30%)	43 (20%)
<b>Impacte pressupostari</b>	<b>964.615 €</b>	<b>3.028.268 €</b>	<b>5.476.616 €</b>	<b>964.615 €</b>	<b>3.028.268 €</b>	<b>5.476.616 €</b>
Apalutamida (€)	964.615 €	3.028.268 €	5.476.616 €	482.308 €	1.514.134 €	2.738.308 €
Darolutamida (€)	0 €	0 €	0 €	482.308 €	1.514.134 €	2.738.308 €
BSC (€)	- €	- €	- €	- €	- €	- €
<b>Impacte pressupostari incremental</b>				<b>0 €</b>	<b>0 €</b>	<b>0 €</b>

incremental agregat per als pròxims 3 anys no es veuria modificat.

**Annex 1. Avaluació de fonts secundàries****Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions**National Comprehensive Cancer Network. NCCN 2.2021<sup>14</sup>

Darolutamida, apalutamida i enzalutamida són tractaments d'elecció en pacients amb CPRCnm si TDP5A és menor o igual a 10 mesos.

**SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RESISTANT PROSTATE (**

Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020.<sup>15</sup>

Apalutamida (puntuació ESMO-MCBS v1.1: 3), darolutamida (puntuació ESMO-MCBS v1.1: 3) o enzalutamida (puntuació ESMO-MCBS v1.1: 3) s'han de considerar com a opcions per a homes amb CPRCnm (a la gammagrafia òssia i TC) i un alt risc de progressió de la malaltia [I, B].

Associació Espanyola d'Urologia (AEU) i Fundació per a la investigació en urologia (FIU)<sup>16</sup>

Darolutamida suposa una opció de tractament pels pacients amb CPRCnm que pot prolongar SLM, mantenint la qualitat de vida dels pacients, amb escassa toxicitat i un bon perfil d'interaccions.

## Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre darolutamida

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>Informe de posicionament terapèutic (IPT)<sup>16</sup></b>	Espanya	<p>La Direcció General de Cartera Comú de Serveis del Sistema Nacional de Salut i Farmàcia ha finançat darolutamida per al tractament d'homes adults amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic amb alt risc de desenvolupar càncer amb malaltia metastàtica que compleixin els següents criteris:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alt risc de metastasi (temps de duplicació de PSA &lt; 6 mesos);</li> <li>• nivells de PSA <math>\geq 2</math> ng/mL, amb nivells de testosterona de castració &lt; 50 ng/dL o 1,7 nmol/L durant el tractament amb agonista o antagonista d'LHRH o després d'orquiectomia bilateral;</li> <li>• sense evidència prèvia o present de malaltia metastàtica, mitjançant el diagnòstic recomanable per PET/TAC colina i, sobretot, pel PET/TC PSMA;</li> <li>• bon estat funcional (ECOG 0-1);</li> <li>• valoració geriàtrica dels pacients potencialment fràgils;</li> <li>• anàlisi de les comorbiditats del pacient, i</li> <li>• consideració de la medicació concomitant.</li> </ul> <p>A més, enzalutamida, apalutamida i darolutamida no s'han d'utilitzar de manera seqüencial després de presentar progressió a un d'ells. L'elecció entre darolutamida i les alternatives existents s'ha de basar fonamentalment en criteris d'eficiència.</p>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>17</sup></b>	Anglaterra	<p>25.11.2020: dins de la seva autorització de comercialització, es recomana darolutamida amb TPA com una opció per tractar el càncer de pròstata amb recaiguda hormonal en adults amb alt risc de desenvolupar malaltia metastàtica. Es recomana només si l'empresa proporciona darolutamida segons l'acord comercial.</p>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>18</sup></b>	Escòcia	<p>9.11.2020: a l'NHS d'Escòcia, s'accepta l'ús de darolutamida per al tractament d'homes adults amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic amb un alt risc de desenvolupar malaltia metastàtica. La recomanació està supeditada a la disponibilitat contínua d'un règim d'accés dels pacients (<i>patient access scheme</i>, PAS) que millora el cost-efectivitat del fàrmac, o a un preu de catàleg que sigui equivalent o inferior.</p>
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)<sup>19</sup></b>	Canadà	<p>22.04.2020: es recomana condicionalment el reemborsament de darolutamida en combinació amb teràpia de privació d'andrògens per al tractament de pacients amb càncer de pròstata no metastàtic resistent a la castració amb alt risc de desenvolupar metastasi, si es compleix la següent condició: la millora de la rendibilitat a un nivell acceptable.</p>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	<p>13.10.2020: primera avaluació: opinió favorable al reemborsament en combinació amb la teràpia de supressió d'andrògens en el tractament de càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic en homes adults amb un alt risc de desenvolupar malaltia metastàtica, definida per un temps de duplicació de l'antigen prostàtic específic <math>\leq 10</math> mesos. ASMR III: millora moderada del servei mèdic prestat, de la mateixa manera que apalutamida i enzalutamida.</p>

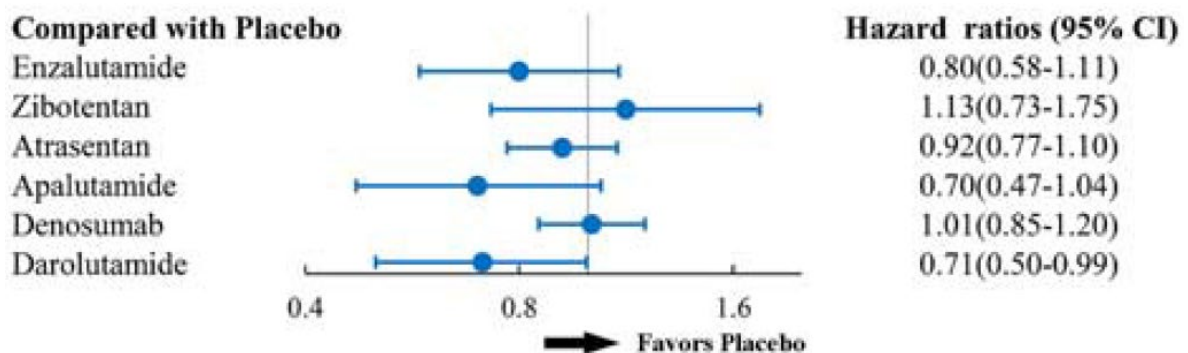


## Annex 2. Informació sobre els comparadors

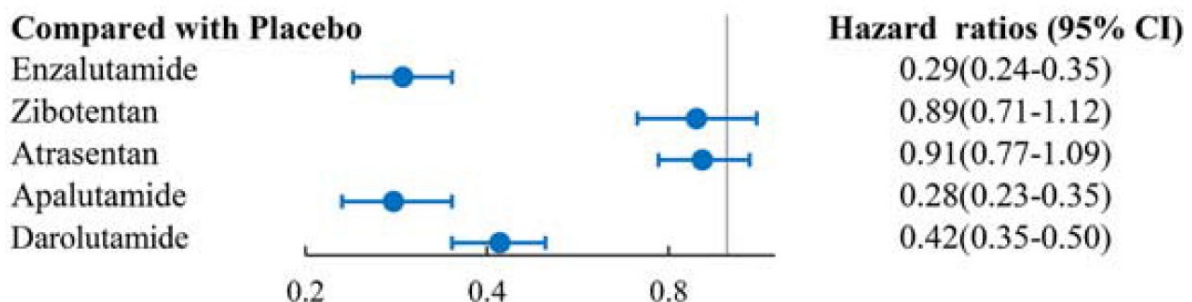
Es disposa de diverses revisions sistemàtiques independents. En una d'elles es van revisar 8 estudis<sup>20</sup> i es va aplicar una metaanàlisi en xarxa en pacients que van rebre darolutamida, apalutamida, enzalutamida i bicalutamida, entre d'altres, realitzant una comparació indirecta entre ells. Es van considerar assaigs clínics aleatoritzats i amb cegament doble de qualitat moderada-alta. Les característiques basals dels pacients no estaven ben equilibrades, ja que només 4 estudis van incloure únicament pacients amb alt risc de desenvolupar malaltia metastàtica.

Les variables utilitzades per fer la metaanàlisi van ser: SLM, SG i SLP-PSA.

Els resultats d'SG dels diferents fàrmacs en comparació amb placebo van ser:



Els resultats d'SLM dels diferents fàrmacs en comparació amb placebo van ser:



En comparació amb placebo, cap fàrmac es va associar amb una probabilitat significativament més gran d'EA greus i EA de grau 3 o 4.

És probable que apalutamida presenti un risc relativament superior de fractura en comparació amb placebo (OR: 2,28; IC del 95%: 0,79-6,91) i darolutamida (OR: 1,94; IC del 95%: 0,40-9,54), encara que la diferència no va aconseguir significació estadística.

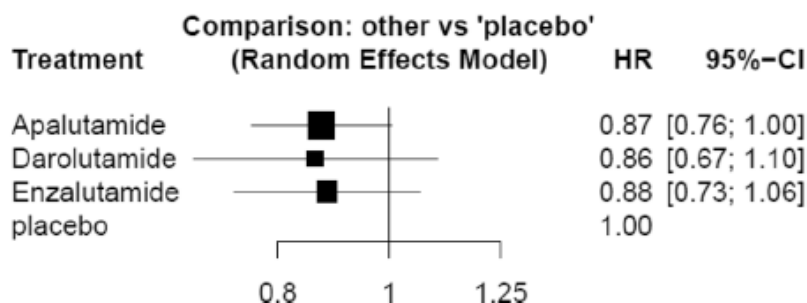
Pel que fa als marejos, darolutamida va mostrar un risc relatiu més baix que apalutamida (OR: 0,74; IC del 95%: 0,14-4,01) i enzalutamida (OR: 0,47; IC del 95%: 0,09-2,56).

Els resultats mostren una eficàcia equivalent i un risc similar d'EA entre apalutamida, enzalutamida i darolutamida, fet que dona suport a l'ús d'aquests agents antiandrògens de segona generació en pacients amb alt risc de progressió de CPRCnm.

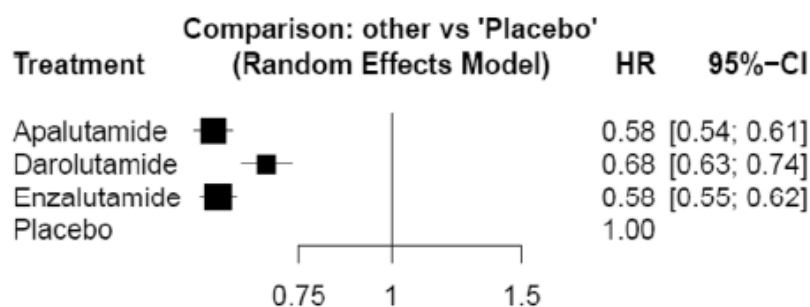
Es disposa d'una altra revisió sistemàtica<sup>21</sup> independent en què es van revisar 3 assaigs clínics aleatoritzats controlats amb placebo i es va aplicar una metaanàlisi en xarxa en pacients que van rebre darolutamida, apalutamida i enzalutamida, realitzant una comparació indirecta entre ells.

Les variables utilitzades van ser: SLM, SG i SLP-PSA.

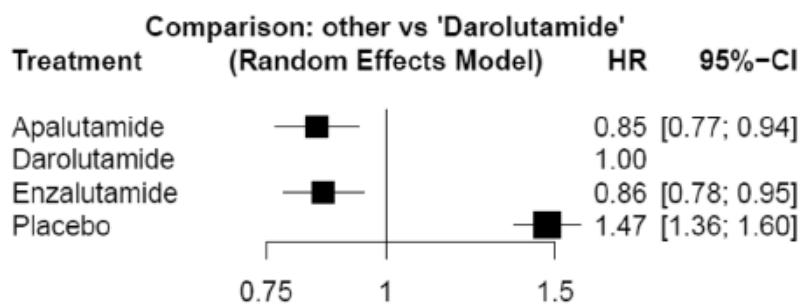
Resultats d'SG en comparació amb placebo:



Resultats d'SLM en comparació amb placebo:



Resultats d'SLM en comparació amb darolutamida:



Els tres fàrmacs es van associar a un risc més gran d'EA de grau 3 o 4 en comparació amb placebo. Darolutamida va presentar un nombre similar de discontinuacions o mort per EA que placebo. En canvi, apalutamida i enzalutamida es van associar a un nombre superior de discontinuacions o mort per EA en comparació amb placebo.

Finalment es presenta un resum dels resultats d'eficàcia dels fàrmacs utilitzats en el mateix estadi de la malaltia.

Taula 12. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació

	Disseny de l'estudi	Mesures d'eficàcia	Resultats d'eficàcia	Tipus de pacients	Subgrups
<b>Enzalutamida (estudi PROSPER<sup>22</sup>)</b>	Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric  Enzalutamida (933 pacients) vs. placebo (468 pacients)	<b>Variàbles primàries:</b> -SLM  <b>Variàbles secundàries:</b> -SG	36,6 mesos vs. 14,7 mesos  NA vs. NA	CPRCnm, TDPSA ≤ 10 mesos  Continuació amb TPA (agonista o antagonista de GnRH) o orquiectomia bilateral prèvia  ECOG 0-1	Estratificats segons:  - TDPSA < 6 mesos vs. ≥ 6 mesos  - Ús previ de fàrmac modulador ossi: sí vs. no
<b>Apalutamida (estudi SPARTAN<sup>23</sup>)</b>	Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric  Apalutamida (806 pacients) vs. placebo (401 pacients)	<b>Variable primària:</b> -SLM  <b>Variàbles secundàries:</b> -SG  -SLP	40,5 mesos vs. 16,2 mesos  NA vs. 39 mesos  40,5 mesos vs. 14,7 mesos	CPRCnm, TDPSA ≤ 10 mesos  Continuació amb TPA (agonista o antagonista de GnRH) o orquiectomia bilateral prèvia  ECOG 0-1	Estratificats segons:  - TDPSA < 6 mesos vs. ≥ 6 mesos  - Ús previ de fàrmac modulador ossi: sí vs. no  -N0 vs. N1
<b>Darolutamida (estudi ARAMIS<sup>12</sup>)</b>	Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric  Darolutamida (955 pacients) vs. placebo (554 pacients)	<b>Variable primària:</b> -SLM  <b>Variàbles secundàries:</b> -SG  <b>Variable exploratòria:</b> SLP	40,4 mesos vs. 18,4 mesos  NA vs. NA  36,8 mesos vs. 14,8 mesos	CPRCnm, TDPSA ≤ 10 mesos  Continuació amb TPA (agonista o antagonista de GnRH) o orquiectomia bilateral prèvia  ECOG 0-1	Estratificats segons:  - TDPSA < 6 mesos vs. ≥ 6 mesos  - Ús previ de fàrmac modulador ossi: sí vs. no
SLM: supervivència lliure de metastasi; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; CPRCnm: càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic; TPA: teràpia de privació androgènica; TDPSA: temps de duplicació de PSA; GnRH: hormona alliberadora de gonadotropina.					

El disseny de l'estudi i els criteris d'inclusió i d'exclusió dels pacients van ser similars en els tres assaigs clínics.

En l'assaig clínic d'enzalutamida un 77% dels pacients van presentar TDPSA ≤ 6 mesos, mentre que en el d'apalutamida aquest percentatge va ser del 71,5%, i en el de darolutamida del 70%.

En l'assaig d'apalutamida l'estratificació dels pacients, a més de per PSADT i ús previ de fàrmac modulador ossi, també es va realitzar segons N0 vs N1, mentre que en els assajos de enzalutamida i darolutamida no s'estratifica per l'afectació ganglionar dels pacients.

## Bibliografia

1. International Agency for Cancer Research. Data source Globocan 2020.
2. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
3. Cassinello J, Arranz J, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):57–68. DOI: 10.1007/s12094-017-1783-2
4. Maiti, Bidinger. Informe SEOM de evaluación de darolutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin metástasis (CPRCnm) en alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica. *J Chem Inf Model*. 1981;53(9):1689–99.
5. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 May 20;31(15\_suppl):e16052–e16052. Disponible a: [https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.e16052](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052) DOI: 10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.e16052
6. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918–25. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529
7. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6716
8. 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;117(10):2077–85. DOI: 10.1002/cncr.25762
9. Angulo J, Romero I, Díaz-Puente MT, Enrech S, Díez R, Molina T. Supervivencia del cáncer de próstata resistente a la castración en la práctica clínica y el papel del tratamiento. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(2):95–103. DOI: 10.1016/j.rccan.2017.03.002
10. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DBC, Masumori N. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. *Curr Med Res Opin* 2019;35(10):1745-1750.
11. MSCBS - BIFIMED. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. 2020 [Consulta: 3 de març de 2021]. Disponible a: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=728305>
12. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-1246.
13. The European Medicines Agency - EMA. Darolutamida (NUBEQA): Ficha técnica o resumen de las características del producto. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2006;1–33. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_es.pdf)

14. Aslam N, Nadeem K, Noreen R JAC. Prostate Cancer Prostate Cancer. *Abeloff's Clin Oncol* 5/e [Internet]. 2015;938–44. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>
15. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(9):1119–34. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
16. Terapèutic IDP. Informe de Posicionamiento Terapèutic de darolutamida resistent a la castració no metastàtic. 2021;(I):1–10.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. 2020;(November).
18. Scottish Medicines Consortium (SMC). darolutamide 300mg film-coated tablets (Nubeqa®). 2020;(November):1–12.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Darolutamide. 2020;1–14.
20. Liu Z, Zhang T, Ma Z, Zheng S, Chen J, Wu Z, et al. Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2020;43(4). DOI: 10.1097/COC.0000000000000660
21. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020 Nov;25(11):1892–900. DOI: 10.1007/s10147-020-01777-9
22. 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. DOI: 10.1056/nejmoa1800536
23. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18. DOI: 10.1056/nejmoa1715546