

Apalutamida per al tractament del càncer de pròstata hormonosensible metastàtic

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) i José Pablo Maroto (Servei d'Oncologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- 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. Apalutamida per al tractament del càncer de pròstata hormonosensible metastàtic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: apalutamida, antiadrogens, càncer de pròstata, hormonosensible, 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	6
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.....	15
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	20
8.1. Cost del tractament	20
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	21
Bibliografia	29

1. Punts clau

- Apalutamida és un fàrmac que inhibeix selectivament els receptors androgènics i s'uneix al domini d'unió al lligand del receptor, evitant la translocació al nucli i, per tant, impeding la transcripció. A més, redueix la proliferació de les cèl·lules tumorals i augmenta l'apoptosi (activitat antitumoral).
- S'administra per via oral i està finançat en pacients amb càncer de pròstata hormonosensible metastàtic (CPHSm) en combinació amb tractament de privació d'andrògens (TPA) en homes adults que no toleren o no són susceptibles de rebre quimioteràpia amb docetaxel.
- L'eficàcia i la seguretat d'apalutamida en CPHSm s'han avaluat en un assaig clínic de fase III (TITAN), amb cegament doble, aleatoritzat i controlat amb placebo, tots dos en combinació amb teràpia de privació d'andrògens.
- Encara que actualment no es disposa de dades madures per a la variable principal de supervivència global (SG), la taxa d'SG al cap de 2 anys de tractament indica un benefici per al braç experimental (apalutamida). Respecte a la supervivència lliure de progressió radiològica (SLPr), tampoc no s'han aconseguit les medianes de tractament, però la taxa a 2 anys presenta un benefici de 20 punts percentuals per al braç d'apalutamida.
- Pel que fa al perfil de seguretat d'apalutamida, les reaccions adverses més freqüents van ser: fatiga (26%), *rash* cutani (26%), hipertensió (22%), sufocacions (18%), artràlgia (17%), diarrea (16%), caiguda (13%), pèrdua de pes (13%) i fractura (11%). Es recomana monitorar la funció cardíaca amb la finalitat d'evitar esdeveniments esmentats en l'assaig, que van provocar la mort d'alguns pacients.
- Les alternatives disponibles en el mateix context de la malaltia al nostre entorn són abiraterona i docetaxel (vegeu l'annex 2), tots dos en combinació amb TPA.
- No disposem de comparacions directes entre apalutamida i qualsevol altra alternativa disponible en el context de la malaltia.
- La selecció del tractament en l'àmbit clínic hauria de considerar la toxicitat/tolerabilitat, factors de pronòstic de la malaltia i altres característiques dels pacients, com l'edat/fragilitat o la presència de malaltia cardiovascular, així com la durada del tractament i les interaccions medicamentoses.

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 és actualment 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 2020.¹ La prevalença total a Espanya l'any 2020 va ser de 259.788 casos.²

Tot i aquestes dades, la major part dels casos es diagnostiquen en estadis primerencs (malaltia localitzada), de manera que, aplicant un tractament radical, es considera un càncer potencialment curable. Un 4% dels pacients debuten amb malaltia avançada o metastàtica. Aquests casos es consideren d'inici hormonosensibles atès que no han rebut cap tractament previ (càncer de pròstata hormonosensible metastàtic [CPHSm]). D'altra banda, un 20%-30% dels pacients amb malaltia localitzada presentaran una recaiguda sistèmica al llarg de l'evolució de la malaltia.³

La malaltia metastàtica més freqüent és l'òssia, que apareix a un 65%-85% dels casos, fet que repercuteix de manera important en la qualitat de vida del pacient (dolor, fractures patològiques, impotència funcional).

La supervivència relativa del càncer de pròstata a 5 anys s'estima en prop d'un 85% a causa del desenvolupament de tractaments cada vegada més eficaços i el diagnòstic precoç de la malaltia, que ofereix l'opció de tractament radical.⁴

La mitjana de supervivència dels pacients amb càncer de pròstata metastàtic és aproximadament de 42 mesos.⁵ Les taxes més altes de mortalitat de càncer de pròstata estan relacionades amb la malaltia metastàtica, amb una supervivència relativa al cap de 5 anys del 30,1%.⁶

Aquesta taxa de letalitat és indicativa de la necessitat d'intervencions més eficaces en el tractament d'aquesta malaltia.

2.2. Tractament de la malaltia

El tractament del càncer de pròstata en estadis inicials es basa generalment en vigilància activa i seguiment.

En el cas d'estadis més avançats de la malaltia, la finalitat del tractament és la supressió de la producció de testosterona. Aquest procediment es pot realitzar mitjançant castració química o quirúrgica.

La teràpia de privació d'andrògens (TPA) o hormonoteràpia es pot fer amb agonistes o antagonistes de l'hormona alliberadora de gonadotropina (Gn-RH). En aquest cas, el 80% dels pacients responen a la teràpia, però la gran majoria d'ells progressaran al cap de 18-24 mesos, amb una mitjana de supervivència global de 3-4 anys⁷. Quan el pacient progressa en aquestes teràpies, se'l considera «resistent a la castració». A més, alguns pacients podrien desenvolupar metàstasi malgrat ser sensibles a la TPA (CPHSm).

Fins recentment no hi havia cap fàrmac autoritzat en els pacients amb CPHSm i s'havia proposat la utilització de docetaxel sobre la base dels resultats dels estudis CHARTED i STAMPEDE en pacients candidats a rebre quimioteràpia citotòxica, o bé s'esperava que esdevinguessin resistents a la castració (CPRCm) per indicar altres medicaments, incloent-hi docetaxel,

abiraterona o enzalutamida.

Actualment, docetaxel en combinació amb TPA, amb prednisona o sense, disposa de l'autorització en la indicació de CPHSm.^{5,8,9}

Posteriorment, abiraterona en combinació amb TPA va rebre l'autorització en pacients amb CPHSm d'alt risc i de nou diagnòstic sobre la base dels resultats de 2 estudis (LATITUDE i STAMPEDE), en els quals se'n va demostrar l'eficàcia i la seguretat.^{10,11}

Més recentment, apalutamida en combinació amb TPA ha rebut la mateixa autorització que docetaxel, és a dir, per al tractament de pacients amb CPHSm.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'apalutamida (Erleada®)

Principi actiu	Apalutamida
Nom comercial	Erleada®
Laboratori	Janssen-Cilag, SA
Presentacions	Comprimits recoberts amb pel·lícula 60 mg
Excipients de declaració obligatòria	-
Codi ATC	L02BB05 – Teràpia endocrina, antiandrògens
Procediment d'autorització	Centralitzat
Condicions de dispensació	Hospitalària
Indicació avaluada i data d'autorització	EMA (29/01/2020): en homes adults per al tractament del càncer de pròstata hormonosensible metastàtic en combinació amb tractament de privació d'andrògens. FDA (17/9/2019): per al tractament de pacients amb càncer de pròstata metastàtic sensible a la castració.
Situació de finançament	Medicament finançat per al tractament de CPHSm en combinació amb TPA en homes adults que no toleren o no són susceptibles de rebre quimioteràpia amb docetaxel (01/02/2021).
Mecanisme d'acció	Inhibidor selectiu dels receptors androgènics que s'uneix directament al domini d'unió al lligand del receptor, evitant la translocació al nucli i, per tant, la unió als factors de transcripció i a l'ADN, fet que impedeix la transcripció. No té activitat agonista del receptor androgènic. A més, redueix la proliferació de les cèl·lules tumorals i augmenta l'apoptosi, aconseguint una potent activitat antitumoral.
Posologia i forma d'administració	La dosi recomanada d'apalutamida és de 240 mg (4 comprimets de 60 mg) en una presa única diària via oral amb aliments o sense.

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No cal ajustar-ne la dosi en pacients d'edat avançada.
Pediatria	L'ús d'apalutamida en població pediàtrica per al tractament de càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic no és rellevant.
Insuficiència renal	No cal ajustar-ne la dosi en pacients amb insuficiència renal de 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.

Insuficiència hepàtica	<p>No cal ajustar-ne la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada prèvia (classe A i B de Child-Pugh, respectivament).</p> <p>No es recomana apalutamida en pacients amb insuficiència hepàtica greu, ja que no es disposa de dades en aquesta població de pacients i és un fàrmac que s'elimina principalment per via hepàtica.</p>
Embaràs, lactància i fertilitat	<p><u>Anticoncepció en homes i dones:</u> es desconeix si apalutamida o els seus metabòlits són presents en el semen. Apalutamida pot tenir efectes perjudicials en el fetus en desenvolupament. Els pacients que mantinguin relacions sexuals amb dones en edat fèrtil han d'usar preservatiu, a més d'un altre mètode anticonceptiu d'alta eficàcia, durant el tractament i fins a 3 mesos després de l'última dosi del fàrmac.</p> <p><u>Embaràs:</u> apalutamida està contraindicat en dones embarassades o que puguin quedar-se embarassades. Pel seu mecanisme d'acció, pot provocar danys al fetus quan s'administra durant l'embaràs. No hi ha dades relatives a l'ús en dones embarassades. No s'han fet estudis de reproducció en animals.</p> <p><u>Lactància:</u> es desconeix si apalutamida o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna. No es pot excloure el risc en lactants. No s'ha d'utilitzar durant la lactància.</p> <p><u>Fertilitat:</u> els estudis realitzats en animals indiquen que apalutamida pot reduir la fertilitat en els homes amb capacitat reproductiva.</p>

3.2. Dades farmacocinètiques

Absorció: s'aconsegueix arribar a la concentració plasmàtica màxima (C_{màx}) en 2 hores (rang 1-5 hores). La biodisponibilitat oral absoluta mitjana és del 100% aproximadament, fet que indica que apalutamida s'absorbeix de forma completa.

L'administració d'apalutamida en dejú o amb un menjar ric en greixos no produeix canvis clínicament rellevants en la C_{màx} ni en l'àrea sota la corba (AUC).

Distribució: el volum de distribució aparent mitjà en equilibri estacionari d'apalutamida és aproximadament de 276 L. Es tracta d'un volum superior al volum total d'aigua de l'organisme, cosa que indica l'àmplia distribució extravascular d'aquest fàrmac.

Apalutamida s'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 96%, i N-desmetil-apalutamida, en un 95%, principalment a albúmina sèrica, independentment de la concentració.

Metabolisme: després de l'administració oral de ¹⁴C-apalutamida, apalutamida representa el 45% del total de ¹⁴C-AUC, mentre que el seu metabòlit actiu, N-desmetil-apalutamida, en representa el 44%, i un metabòlit d'àcid carboxílic inactiu, el 3%.

Apalutamida es metabolitza principalment per l'isoenzim CYP2C8 i el CYP3A4 per formar N-desmetil-apalutamida. Apalutamida i N-desmetil-apalutamida són metabolitzades a posteriori per una carboxilesterasa per formar el metabòlit d'àcid carboxílic inactiu. La contribució del CYP2C8 i el CYP3A4 al metabolisme d'apalutamida s'estima que és del 58% i el 13% després de l'administració d'una dosi única, però és d'esperar que el nivell de contribució canviï en estat

estacionari a causa de la inducció del CYP3A4 per apalutamida després de l'administració repetida del fàrmac.

Eliminació: apalutamida s'elimina principalment a través de l'orina, majoritàriament en forma dels seus metabòlits. Després de l'administració oral d'apalutamida radiomarcada, es va recuperar el 65% de la dosi radioactiva a l'orina i el 24% a la femta.

La depuració d'apalutamida és d'1,3 L/h després de l'administració d'una dosi única, i augmenta a 2,0 L/h a l'estat estacionari després de l'administració una vegada al dia. La semivida mitjana en els pacients és de 3 dies aproximadament en estat estacionari.

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 d'apalutamida per al tractament del càncer de pròstata hormonosensible metastàtic prové d'un estudi pivot de fase III.

Estudis pivot:

- Estudi PCR3002 - **TITAN** (NCT02489318)¹²: estudi pivot de fase III, amb cegament doble, aleatoritzat i controlat amb placebo.

Hi ha també una revisió sistemàtica independent que realitza una comparació indirecta entre els diferents tractaments disponibles al mateix escenari de la malaltia.¹³ Les dades d'aquesta revisió s'expliquen en l'annex 2 de l'informe tècnic.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR¹⁴ 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 TITAN

Estudi TITAN	
Disseny	Fase III, cegament doble, multinacional, aleatoritzat (1:1) i controlat amb placebo
Nombre de pacients	1.052
Criteris d'estratificació	Puntuació de Gleason en el moment del diagnòstic (≤ 7 vs. > 7), regió geogràfica (Amèrica del Nord i Unió Europea vs. resta) i tractament previ amb docetaxel (sí vs. no)
Criteris d'inclusió	Pacients més grans de 18 anys amb CPHSm documentat, amb almenys 2 lesions òssies; ECOG 0-1; tractament previ permès per al càncer de pròstata: docetaxel (màxim 6 cicles, sense haver evidenciat progressió durant el tractament o abans de l'aleatorització), TPA (màxim 6 mesos per a CPHSm, o 3 anys per a càncer de pròstata localitzat), radioteràpia (màxim 1 cicle) o cirurgia (completada 1 any abans de l'aleatorització); castració mèdica o quirúrgica iniciada ≥ 14 dies abans de l'aleatorització. Els pacients que haguessin rebut un agonista de Gn-RH dins dels 28 dies abans de l'aleatorització estaven obligats a prendre un antiandrogen de primera generació (bicalutamida, flutamida o nilutamida) durant 14 o més dies abans de l'aleatorització. La teràpia antiandrògena s'havia d'interrompre abans de l'aleatorització.
Criteris d'exclusió	Diagnòstic de carcinoma de cèl·lules petites, ductal o neuroendocrí de pròstata; metàstasi cerebral, ganglis limfàtics com a únic lloc de metàstasi, metàstasi visceral observada o més de 4 lesions òssies, amb almenys una més enllà de la pelvis o la columna vertebral; qualsevol malignitat prèvia (que no sigui càncer de pell de cèl·lules basals o de cèl·lules escatoses, càncer de bufeta superficial o qualsevol altre càncer in situ en remissió) durant els 5 anys previs a l'aleatorització; tractament previ amb altres antiandrògens de segona generació, inhibidors de CYP17, immunoteràpia, agents radiofarmacèutics o altres tractaments per al càncer de pròstata (excepte els enumerats en els criteris d'inclusió); inici del tractament amb un bisfosfonat o denosumab dins dels 28 dies previs a l'aleatorització; administració d'altres agents terapèutics en investigació, radioteràpia i procediment quirúrgic invasiu (sense incloure-hi la castració quirúrgica) dins dels 28 dies posteriors a l'aleatorització, o actualment inscrit en un estudi d'investigació; pacients amb angina greu o inestable, hipertensió no controlada, infart de miocardi, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia tromboembòlica arterial o venosa clínicament significativa, arrítmies ventriculars recents, antecedents o predisposició a les convulsions, VIH o hepatitis vírica activa.
Durada	1a anàlisi primària: setembre de 2018 Amb una mediana de seguiment de 22,7 mesos
Grup intervenció	Apalutamida 240 mg / 24 h + TPA fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable
Grup control	Placebo + TPA fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable
Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència lliure de progressió radiològica (SLPr) i supervivència global (SG) Anàlisi per intenció de tractar (ITT)
Càlcul de mida mostral	L'estudi va ser dissenyat per obtenir: - HR = 0,67, amb una potència estadística del 85% per a l'SLPr i una significació estadística de $p = 0,005$ - HR = 0,75, amb una potència estadística del 80% i una significació de $p = 0,045$ per a l'SG

Variabls utilitzades als assaigs

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

Taula 4. Variabls utilitzades als assaigs

Variable	Descripció
Variable primària	
SLP radiològica	Temps des de l'aleatorització fins a la primera imatge documentada de progressió, o fins a mort per qualsevol causa. Es considera progressió radiològica l'aparició de qualsevol lesió suggestiva de progressió en teixits tous i ossos, detectada mitjançant tomografia computada (TC) o ressonància magnètica (RM) avaluada per l'investigador i auditada posteriorment en mostra aleatòria de pacients, segons criteris RECISTm 1.1.
SG	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Variabls secundàries	
Temps fins a quimioteràpia	Temps des de l'aleatorització fins a l'inici de quimioteràpia per al tractament del càncer de pròstata.
Temps fins a progressió del dolor	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió del dolor. Es considera progressió del dolor l'augment mitjà de 2 punts des de l'inici en l'ítem 3, «empitjorament de la intensitat de dolor», del qüestionari breu d'avaluació del dolor (BPI-SF), observat en dues avaluacions consecutives amb ≥ 3 setmanes de diferència, amb un empitjorament de > 4 punts en pacients que no han tingut disminució d'opioides o inici d'opioides crònics.
Temps fins a ús crònic d'opioides	Es va definir com l'administració d'analgèsics opioides durant ≥ 3 setmanes per via oral o ≥ 7 dies per a formulacions no orals. Per als pacients que ja rebien opioides en ingressar a l'estudi, l'ús crònic d'opioides va ser definit com un augment $\geq 30\%$ en la dosi diària total dels analgèsics opioides durant ≥ 3 setmanes per a formulacions orals o ≥ 7 dies per a formulacions no orals.
Temps fins a esdeveniment relacionat amb l'esquelet	Temps des de l'aleatorització fins a la primera observació d'un esdeveniment relacionat amb l'esquelet (fractura patològica simptomàtica, compressió de la medulla espinal, radiació a l'os, o cirurgia òssia).
Temps fins a progressió del PSA	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió del PSA. Es defineix progressió del PSA com a augment del 25% respecte al valor basal i 2 ng/mL pel que fa al nadir (confirmat pel segon valor, 3 o més setmanes després).
SLP secundària	Temps des de l'aleatorització fins a la primera progressió de la malaltia (progressió del PSA, progressió en imatges o progressió clínica) mentre el pacient rebia la primera teràpia posterior per al càncer de pròstata, o mort per qualsevol causa (el que passi primer).
Qualitat de vida	L'efecte del tractament sobre l'estat funcional dels pacients i la millora o l'empitjorament dels símptomes del càncer de pròstata (dolor, fatiga, símptomes urinaris) es van mesurar mitjançant els qüestionaris EQ-5D-5L, BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form), BFI (Brief Fatigue Inventory) i FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate).
Seguretat	Es van avaluar mensualment els esdeveniments adversos, d'acord amb els National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versió 4.0.3.

Característiques dels pacients inclosos

Les característiques basals d'ambdós grups de tractament estaven correctament equilibrades. La mediana d'edat dels pacients va ser de 68 anys (rang 43-94). La majoria dels pacients presentaven un ECOG 0 (62%-65%) i tenien metàstasi al moment del diagnòstic (78,3%-83,7%).

La càrrega de la malaltia es considera un factor de pronòstic en el càncer de pròstata. Es van incloure pacients amb CPHSm d'alt volum (presència de mínim una lesió òssia amb metàstasis visceral o presència de ≥ 4 lesions òssies i almenys una d'elles localitzada fora de la columna vertebral o de la pelvis) i de baix volum (presència de lesions òssies que no complissin els criteris d'alt volum). Un 62,7% presentaven alt volum de la malaltia i la majoria dels pacients (aprox. 67%) tenien una puntuació de Gleason > 7 .

La mediana de puntuació de l'escala BPI-SF del dolor va ser aproximadament: 0 (sense dolor): 38%; 1-3 (dolor lleu): 38%; 4-7 (dolor moderat): 18%; 8-10 (dolor intens): 2%.

Tot i que els criteris per a la resistència a la castració no es van determinar a l'inici de l'estudi, el 94% dels pacients van mostrar una disminució en el PSA des de l'inici de la TPA fins a la primera dosi d'apalutamida o placebo.

Tots els pacients havien rebut almenys un tractament previ per al càncer de pròstata i teràpia hormonal. El 16% dels pacients s'havien sotmès a cirurgia i/o radioteràpia de la pròstata anteriorment. Els tractaments previs rebuts van ser prostactectomia sola (5%), radioteràpia sola (8,2%) i prostactectomia i radioteràpia (3,2%).

Un 16,4% dels pacients s'havien sotmès anteriorment a cirurgia radical o radioteràpia per a la malaltia localitzada, i un 10,7% havien rebut prèviament docetaxel.

Tots els pacients havien rebut un LH-RHa (anàleg de l'hormona alliberadora de l'hormona luteïnitzant) concomitant o s'havien sotmès a una orquiectomia bilateral prèvia. Els pacients que haguessin rebut un LH-RHa ≤ 28 dies abans de l'aleatorització estaven obligats a fer un tractament amb un antiandrogen de primera generació durant almenys 14 dies i a interrompre'l abans de l'aleatorització.

Resultats

Taula 5. Resultats de l'assaig clínic pivot d'apalutamida en el tractament del càncer de pròstata hormonosensible metastàtic

Variable	Estudi TITAN			
	TPA + apalutamida (n = 525)	TPA + placebo (n = 527)	HR	IC 95% (p)
Resultats variables principals				
Mediana SLPr (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	22,1 (18,5-32,9)	0,48	0,39-0,60 (p < 0,001)
Taxa SLPr al cap de 24 mesos (%) (IC 95%)	68,2 (62,9-72,9)	47,5 (42,1-52,8)	-	-
Mediana SG (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	52,2 (41,9-NA)	0,65	0,53-0,79 (p<0,0001)
Taxa SG al cap de 48 mesos (%) (IC 95%)	65,1 (60-69)	51,8 (47-56)	-	-
Mediana SG (mesos) (IC 95%) ajustado por crossover	NA	39,8 meses	0,52	0,42-0,64 (p<0,0001)

Resultats variables secundàries				
Mediana temps fins a quimioteràpia (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)	0,47	0.35–0.63 (p<0,0001)
Mediana temps fins a progressió del dolor (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (51,3-NA)	0,87	0.70–1.08 (p=0,197)
Mediana temps fins a ús crònic d'opioïdes (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (51,3-NA)	0,79	0,58–1,09 (p=0,156)
Mediana temps fins a esdeveniment relacionat amb l'esquelet (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (51,8-NA)	0,86	0.62–1.19 (p=0,361)
Mediana temps fins a progressió PSA (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	12,9 (10,2-14,8)	0,27	0.22–0.33 (p<0,001)
Mediana SLP secundària (mesos) (IC 95%)	NA (NA-NA)	44 (38,9-NA)	0,62	0.51–0.75 (p<0,0001)

NA: no assolida; PSA: antígen prostàtic específic; SLPr: supervivència lliure de progressió radiològica; SG: supervivència global; TPA: **teràpia de privació d'andrògens**
* Valor **p** nominal

L'anàlisi de sensibilitat va confirmar que el tractament amb apalutamida + TPA perllonga significativament l'SG en comparació amb placebo + TPA (HR = 0,67; IC 95%: 0,51-0,90; p = 0,0061).

Pel que fa a l'anàlisi de la variable SLPr, correspon a les dades obtingudes després d'una mediana de seguiment de 22,7 mesos, en què l'esdeveniment mort havia succeït en el 41,5% dels pacients del grup apalutamida i en el 58,5% del grup placebo (figura 1).

Radiographic Progression-free Survival

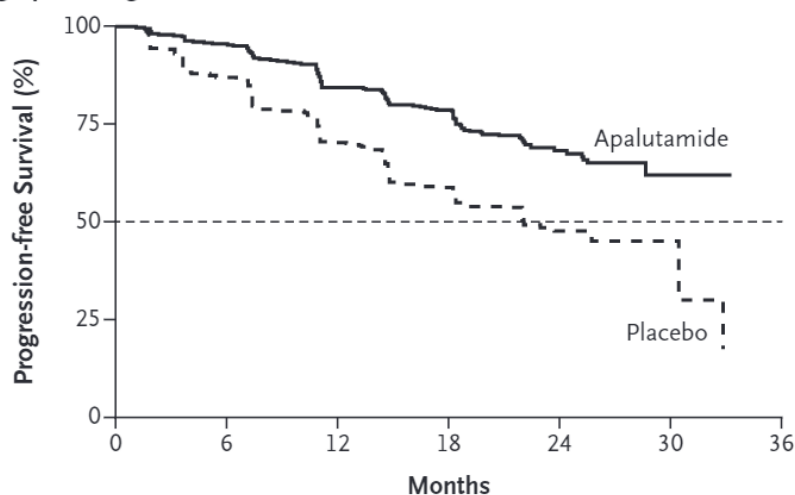


Figura 1. Corba de Kaplan-Meier d'SLPr

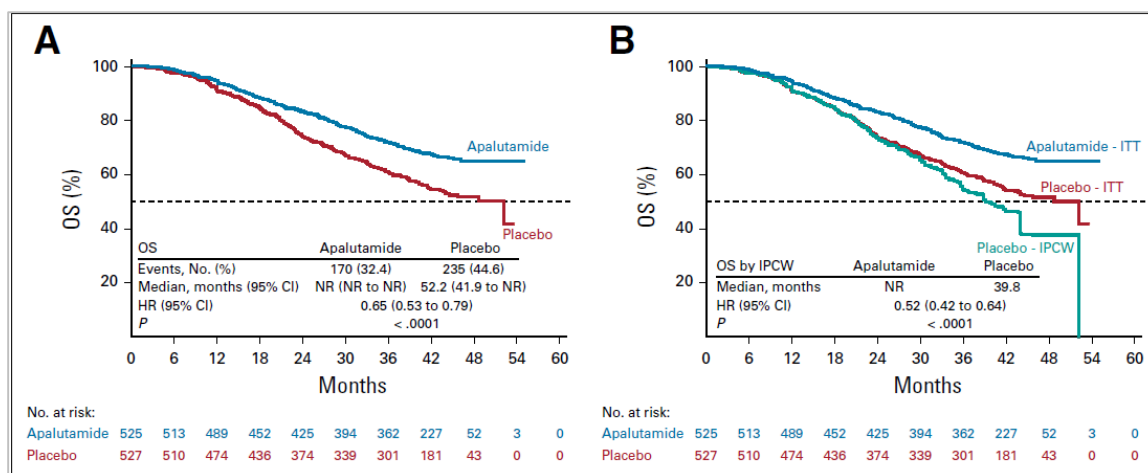


Figura 1. Corba de Kaplan-Meier de SG (A: SG de tota la població tractada; B: SG amb el crossover de el braç control)

Es va registrar una disminució màxima en els valors de PSA del 90% o més des de l'inici de l'estudi en el 74% dels pacients que van rebre apalutamida + TPA i en el 27% dels pacients del braç placebo + TPA.

La taxa de resposta (avaluada en una anàlisi *post hoc*), basada en criteris RECIST 1.1, va ser del 72% per a la branca experimental i del 64% per a la branca control, de les quals corresponien a respostes completes el 27,1% al braç d'apalutamida + TPA i el 19,4% al braç de placebo + TPA.

El motiu més freqüent d'interrupció del tractament en ambdós grups va ser la progressió de la malaltia (18,9% al braç d'apalutamida + TPA i 43,1% al braç placebo + TPA).

La proporció de pacients que van rebre tractament antineoplàstic posterior va ser més gran en els tractats amb placebo (73%) que en els tractats amb apalutamida (54%). D'aquests, el 67% en el braç control i el 58% en el braç experimental van rebre tractament hormonal després de la discontinuació de la medicació de l'assaig (principalment amb abiraterona), i el 45% en el braç control i el 40% en el braç experimental van rebre quimioteràpia amb docetaxel.

Anàlisi de subgrups

En general, l'anàlisi de subgrups per a la variable SG va ser consistent per a cada un d'ells (figura 2), excepte en relació amb l'ús previ de docetaxel.

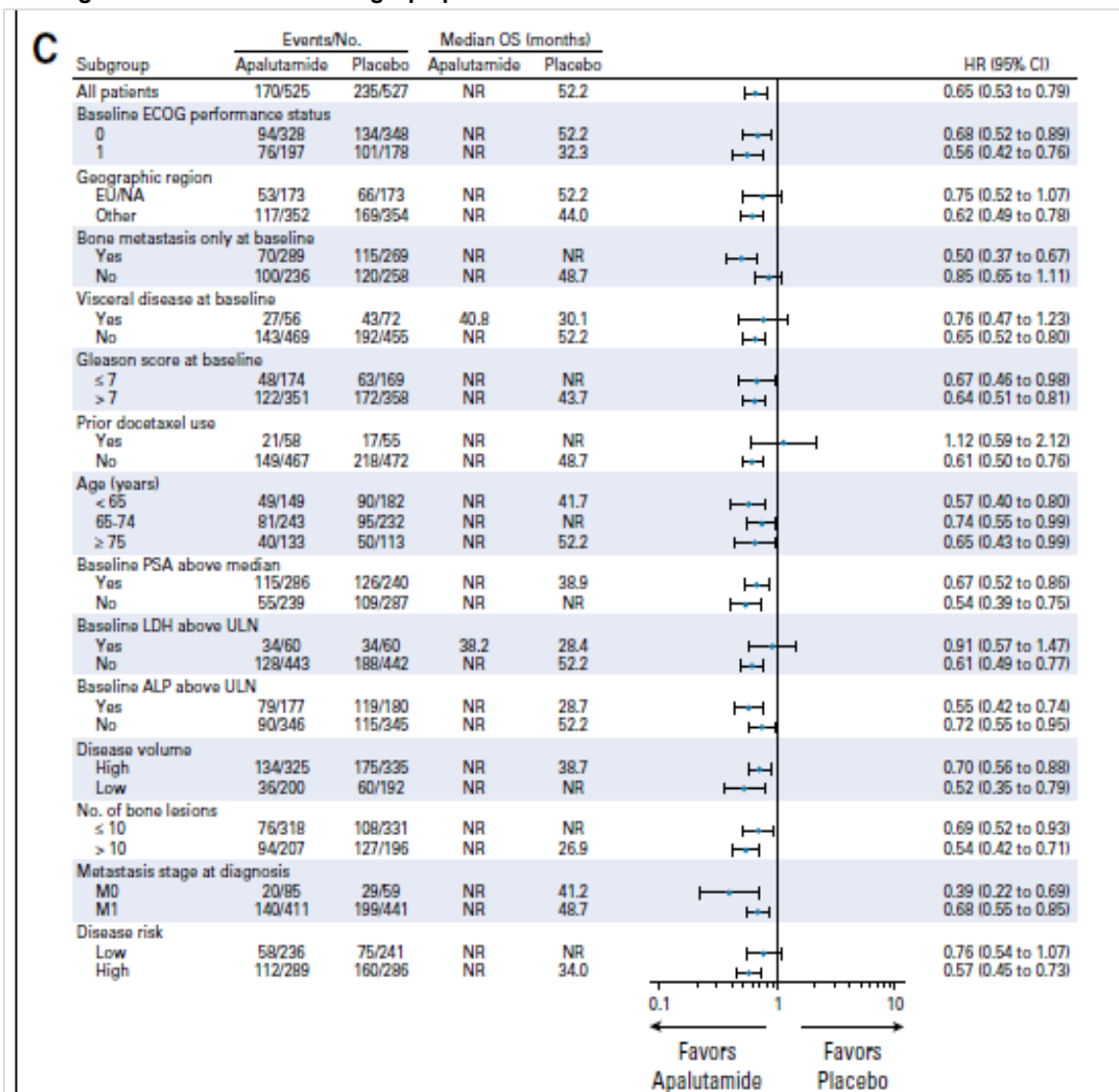
No s'han detectat diferències entre els subgrups d'edat (< 65 anys; 65-74 anys; ≥ 75 anys) per a les variables principals d'eficàcia.

No s'han mostrat diferències estadísticament significatives entre apalutamida i placebo en els subgrups de pacients que tenien metàstasi no solament a nivell ossi, ni en els que tenien malalties viscerals i metàstasis òssies. Tanmateix, sembla que hi ha un benefici més gran en els pacients que presenten metàstasis òssies exclusivament.

No es pot determinar el benefici net ja que no es va aconseguir la mediana d'SLPr i d'SG per a cap dels dos subgrups. No s'ha detectat, però, una relació causa-efecte directa per al benefici d'apalutamida en el subgrup amb metàstasis exclusivament òssies abans de l'inici del tractament.

D'altra banda, sembla que els pacients que havien rebut prèviament tractament amb docetaxel obtenen pitjors resultats, però el baix nombre de pacients inclosos en aquest subgrup no permet afirmar-ho amb exactitud.

Figura 2. Resultats dels subgrups per a la variable SG



Qualitat de vida

Respecte a les dades de qualitat de vida, es va comprovar que el temps fins a la progressió del dolor amb interferència en l'activitat (BPI-SF) va ser similar en els dos braços de tractament i no hi va haver diferències estadísticament significatives en relació amb els qüestionaris utilitzats (FACT-P i EQ-5D-5L).

6. Avaluació de la seguretat

S'ha avaluat la seguretat d'apalutamida en 1.327 pacients; a l'estudi TITAN, en pacients amb CPHSm, i a l'estudi SPARTAN, en pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic (CPRCnm).

Les reaccions adverses descrites com a molt freqüents i freqüents són: fatiga, erupció, hipertensió, fogots, artràlgia, diarrea, caigudes i pèrdua de pes.

6.1. Esdeveniments adversos

A la data del tall de dades, el 66,2% dels pacients continuaven al braç experimental i el 46,1% al braç placebo.

Al voltant del 97% dels pacients van presentar algun EA en els dos grups de tractament. En total un 42,2% dels pacients que rebien apalutamida van patir un esdeveniment advers de grau 3-4, enfront del 40,8% al grup placebo.

Les reaccions adverses més comunes al braç experimental van ser: fatiga (26%), rash cutani (26%), hipertensió (22%), sufocacions (18%), artràlgia (17%), diarrea (16%), caiguda (13%), pèrdua de pes (13%) i fractura (11%).

Els efectes adversos greus (grau ≥ 3) per a apalutamida van ser: hipertensió (8,4% al grup apalutamida vs. 9,1% al grup placebo) i rash cutani (6,3% al grup apalutamida vs. 0,6% al grup placebo).

A la taula 6 es mostren els EA més freqüents.

Taula 6. Principals EA, assaig TITAN

Incidència d'EA				
N (%)	Apalutamida + TPA (n = 524)		Placebo + TPA (n = 527)	
	EA qualsevol grau (%)	EA grau ≥ 3 (%)	EA qualsevol grau (%)	EA grau ≥ 3 (%)
Rash	27,1	6,3	8,5	0,6
Fogots	22,7	0	16,3	0
Fatiga	19,7	1,5	16,7	1,1
Hipertensió	17,7	8,4	15,6	9,1
Artràlgia	17,4	0,4	14,8	0,9
Mal d'esquena	17,4	2,3	19,4	2,7
Mal de braços i cames	12,2	0,6	12,7	0,9
Pruïja	10,7	0,2	4,6	0,2
Augment de pes	10,3	1,1	16,9	1,9
Anèmia	9,2	1,7	13,5	3,2
Caiguda	7,4	0,8	7,0	0,8
Restrenyiment	9,0	0	10,8	0
Astènia	7,1	1,9	8,3	0,6
Dolor ossi	6,5	1,1	10,1	1,7
Rash generalitzat	6,5	2,7	0,9	0,4
Fractures	6,3	1,3	4,6	0,8
Hipotiroïdisme	6,5	0	1,1	0
Augment fosfatasa alcalina	3,1	0,4	5,3	2,5
Retenció urinària	2,5	0,8	3,6	1,9
Convulsions	0,6	0,2	0,4	0

En l'anàlisi final de l'estudi TITAN, es van actualitzar les dades de seguretat amb una mitjana de seguiment de 44 mesos i una durada mitjana de tractament amb apalutamida + TPA de 39,3 mesos i de 20,2 mesos per al grup de placebo + TPA.

Les dades actualitzades dels EA grau 3-4 més comuns per apalutamida vs. placebo van ser Rash (2,9 vs 0,6), fractures (1,5 vs 0,5), caigudes (0,7 vs 0,6), malaltia isquèmica cardíaca (1,5 vs. 0,7), malaltia cardiovascular (0,8 vs. 0,3) i convulsions (0,1 vs. 0).

En general, les dades del perfil de seguretat d'apalutamida en combinació amb TPA concorden amb les dades descrites anteriorment a l'estudi SPARTAN, encara que hi va haver més incidència de morts en la població metastàtica a l'estudi TITAN (3,4% amb apalutamida i 4,4% amb placebo) en comparació amb la població no metastàtica de l'estudi SPARTAN (1,6% amb apalutamida i 0,5% en el braç control).

Com ja s'ha comentat, la principal causa de suspensió del tractament va ser la progressió de la malaltia, seguida pels efectes adversos (8% en el braç experimental vs. 5,3% en el braç control).

Els EA més freqüents que van portar a una suspensió del tractament van ser: erupció cutània, fatiga i hipertensió.

Els EA que van portar a una modificació de la dosi van ser del 7,1% amb apalutamida i del 2,1% amb placebo. De tots ells, el més prevalent va ser l'erupció cutània.

La incidència de morts a causa de trastorns cardíacs (incloent-hi insuficiència cardíaca, arrítmia i cardiopatia isquèmica) va ser la mateixa en els dos braços de la població combinada (0,6%):

- Es van notificar arrítmies mortals en el 0,2% dels pacients del grup de tractament i en el 0,3% dels pacients del grup de control.

- Es va notificar cardiopatia isquèmica mortal en el 0,5% dels pacients del grup de tractament i en el 0,2% dels pacients del grup de control; la incidència ajustada a l'exposició va ser la mateixa per a tots dos braços (0,2 esdeveniments per 100 P-I).

- Es va notificar insuficiència cardíaca mortal en la mateixa proporció de pacients en els dos braços (0,1%).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Contraindicacions:

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients. Dones embarassades o que puguin quedar-se embarassades.

Precaucions:

- Convulsions: apalutamida no està recomanada en pacients amb antecedents de convulsions o altres factors predisposants, incloent-hi lesió cerebral subjacent, ictus recent, tumors cerebrals primaris o metàstasis cerebrals. Si es presenta una convulsió durant el tractament, s'ha d'interrompre de manera permanent. El risc de convulsions pot augmentar en pacients tractats de forma concomitant amb medicaments que redueixen el llindar convulsiu.
- Caigudes i fractures: s'han descrit caigudes i fractures en els pacients tractats amb apalutamida. Cal avaluar el risc de fractures i caigudes en els pacients abans d'iniciar el tractament.
- Ús concomitant amb altres medicaments: apalutamida és un potent inductor enzimàtic i pot reduir l'eficàcia de molts medicaments d'ús comú; per això, es recomana una revisió dels medicaments concomitants.
- Malaltia cardiovascular recent: si es prescriu apalutamida, s'ha de vigilar els pacients amb malaltia cardiovascular clínicament significativa per controlar els factors de risc, com hipercolesterolèmia, hipertriglicèridèmia o altres trastorns cardiometabòlics.
- El tractament de privació d'andrògens pot prolongar l'interval QT: abans d'iniciar el tractament amb apalutamida, s'avaluarà la relació benefici-risc en els pacients amb antecedents o 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, incloent-hi la possibilitat de *torsade de pointes*.

Interaccions:

L'eliminació d'apalutamida i la formació del seu metabòlit actiu, N-desmetil-apalutamida, està mediada pel CYP2C8 i el CYP3A4, que participen de manera similar a l'estat estacionari.

Apalutamida és un inductor d'enzims i transportadors i pot conduir a augmentar l'eliminació de molts medicaments d'ús comú.

Medicaments que inhibeixen el CYP2C8: no cal ajustar la dosi inicial quan apalutamida s'administra conjuntament amb un inhibidor potent del CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil, clopidogrel).

Medicaments que inhibeixen el CYP3A4: no cal ajustar la dosi inicial quan apalutamida s'administra conjuntament amb un inhibidor potent del CYP3A4 (p. ex., ketoconazole, ritonavir, claritromicina).

Medicaments que indueixen el CYP3A4 o el CYP2C8: els efectes dels inductors del CYP3A4 o el CYP2C8 sobre la farmacocinètica d'apalutamida no s'han avaluat *in vivo*. No cal ajustar la dosi quan apalutamida s'administra conjuntament amb inductors del CYP3A4 o el CYP2C8.

Enzims que metabolitzen fàrmacs: quan els substrats del CYP2B6 (p. ex., efavirenz) s'administren amb apalutamida, s'han de vigilar les reaccions adverses i avaluar la pèrdua d'eficàcia del substrat. Es pot requerir un ajustament de dosi del substrat per mantenir concentracions plasmàtiques òptimes.

L'ús concomitant d'apalutamida amb medicaments metabolitzats pel CYP3A4 (p. ex., darunavir, felodipina, midazolam, simvastatina), el CYP2C19 (p. ex., diazepam, omeprazole) o el CYP2C9 (p. ex., warfarina, fenitoïna) pot reduir l'exposició a aquests fàrmacs; per tant, es recomana substituir-los per altres medicaments, si és possible, o avaluar-ne la pèrdua d'eficàcia, si es manté el tractament.

Transportadors de fàrmacs: apalutamida és un inductor feble de la glicoproteïna P (gp-P), de la proteïna de resistència del càncer de mama (BCRP) i del polipèptid transportador d'anions orgànics 1B1 (OATP1B1). L'ús concomitant d'apalutamida amb medicaments que són substrats de la gp-P (p. ex., colquicina, dabigatran etexilat, digoxina), la BCRP o l'OATP1B1 (p. ex., lapatinib, metotrexat, rosuvastatina, repaglinida) pot reduir l'exposició a aquests medicaments i, per tant, pot requerir un ajustament de dosi del substrat per mantenir unes concentracions plasmàtiques òptimes.

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'ús concomitant d'apalutamida amb medicaments que se sap que perllonguen l'interval QT o medicaments capaços d'induir *torsade de pointes*, com els antiarrítmics de la classe IA (p. ex., quinidina, disopiramida) o de la classe III (p. ex., amiodarona, sotalol), la metadona, la moxifloxacina, els antipsicòtics (p. ex., haloperidol), etc.

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

El titular de l'autorització de comercialització ha de dur a terme, dins del termini establert, un estudi postautorització d'eficàcia. Per avaluar amb més profunditat l'eficàcia d'apalutamida, el titular ha de presentar l'informe final de l'estudi clínic, inclosos els resultats de supervivència global, de l'estudi ARN-509-003 (SPARTAN), que compara l'eficàcia i la seguretat d'apalutamida davant placebo en subjectes amb alt risc de càncer de pròstata resistent a la castració no metastàtic.

Taula 7. Riscos importants i informació pendent

Riscos identificats	Convulsions Caigudes Fractures Malaltia isquèmica de cor
Riscos potencials	Cap
Informació pendent	Ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu Ús en pacients amb malaltia cardiovascular clínicament significativa Potencial carcinogènic

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

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi TITAN presenta un disseny de fase III, aleatoritzat per blocs, amb cegament doble i controlat.

Les variables principals de l'estudi van ser l'SG i l'SLPr, adequades a l'entorn en què es troba la malaltia. L'avaluació es realitzava en pacients amb CPHSm de baix i alt volum, tractats amb apalutamida + TDA vs. placebo + TDA.

Entre els objectius secundaris destaca l'efecte farmacològic sobre els marcadors característics de progressió (dolor, PSA).

Es va utilitzar una anàlisi per intenció de tractar, que es considera adequada, ja que no descarta per a l'anàlisi cap pacient aleatoritzat.

En general, la població de l'estudi estava correctament equilibrada entre els dos braços de tractament. El 37,3% dels pacients presentaven malaltia de baix volum i el 62,7% malaltia d'alt volum. El concepte de malaltia d'alt volum sorgeix de l'estudi CHAARTED⁸, on es defineix com: presència de metàstasi visceral i almenys una lesió òssia, o bé presència d'almenys 4 lesions òssies amb almenys 1 lesió òssia més enllà de la columna vertebral o la pelvis. Per tant, els pacients de l'estudi TITAN presentaven majoritàriament un risc elevat.

Es va realitzar una anàlisi preespecificada que estratificava els pacients segons regió geogràfica, tractament previ amb docetaxel i puntuació de Gleason, que es considera adequada donat el potencial factor de pronòstic que tenen aquests elements respecte a la malaltia.

Pel que fa als resultats d'eficàcia obtinguts en l'assaig, cal tenir en compte que no disposem de dades madures de la variable SG i que no s'ha arribat a la mediana en cap dels braços de tractament. D'altra banda, sí que disposem de les taxes de supervivència al cap de 2 anys de tractament, que indiquen benefici per al braç experimental; però aquestes dades no tenen anàlisi estadística i poden estar afectades per l'encreuament del braç placebo al braç experimental. Per això, caldrà una anàlisi final de les dades per extreure'n conclusions fermes.

Per contra, sí que disposem de la maduresa de la variable SLPr, considerada de rellevància clínica per a l'expectativa de vida i la supervivència perllongada de la malaltia. Tot i que no disposem de la diferència de les medianes entre els dos braços de tractament, s'observa que les taxes SLPr a 2 anys presenten un benefici de 20 punts favorable a apalutamida.

Els resultats de les variables secundàries es van analitzar de manera jeràrquica. Van mostrar només resultats positius per al temps fins a la quimioteràpia citotòxica i, per tant, es va detenir l'anàlisi per a la resta.

El temps fins a la progressió del dolor, el temps fins a l'ús crònic d'opioides i el temps fins als esdeveniments relacionats amb l'esquelet van tenir una tendència positiva a favor del braç d'apalutamida (segons els valors *p* nominals).

El comparador utilitzat en l'estudi (placebo) no es considera l'adequat en el moment actual, ja que disposem d'alternatives existents en el mateix escenari de la patologia. Tanmateix, sí que es podia considerar correcte en el moment del disseny de l'estudi, ja que les dades d'eficàcia de docetaxel o abiraterona eren discordants i algunes d'elles immadures per poder extreure'n conclusions fermes d'eficàcia i seguretat.

La pauta utilitzada en l'assaig es correspon amb l'autoritzada per les agències reguladores i la seva durada fins a progressió o toxicitat del tractament es considera adequada; cal administrar un tractament actiu al pacient per retardar la progressió de la malaltia.

Pel que fa a l'anàlisi per subgrups, sembla que s'observa un benefici més gran en pacients que no presenten malaltia visceral en el diagnòstic de la malaltia, però el nombre de pacients que presentaven metàstasis viscerals a l'inici és molt reduït per extreure'n conclusions. Es considera que aquests pacients tenen pitjor pronòstic. En no haver trobat una interacció significativa entre els subgrups amb tractament previ amb docetaxel i sense, no podem concloure que aquells pacients que no van rebre docetaxel abans del tractament amb apalutamida obtinguin un benefici més gran del tractament amb apalutamida.

D'altra banda, cal tenir en compte que els pacients amb malaltia limitada a ganglis limfàtics o vísceres únicament van ser exclosos de l'estudi.

Les dades d'eficàcia mostren un benefici clínic significatiu en termes d'SG.

Pel que fa al perfil de seguretat, els resultats concorden amb el perfil farmacològic conegut prèviament del fàrmac.

Cal tenir en compte els esdeveniments cardíacs, que són els EA que amb més freqüència van causar la mort; per tant, cal monitorar els paràmetres que puguin alertar de la presència d'algun d'aquests esdeveniments. Per això s'exclouen els pacients que presentin angina greu, hipertensió no controlada, infart de miocardi, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia tromboembòlica arterial o venosa, o arrítmies ventriculars recents.

Les alternatives disponibles en el mateix context de la malaltia al nostre entorn són abiraterona (en els pacients d'alt risc i nou diagnòstic) i docetaxel (vegeu l'annex 2), tots dos en combinació amb TPA.

No disposem de comparacions directes entre apalutamida i qualsevol altra alternativa disponible en el context de la malaltia. Sí que disposem, però, d'una comparació directa entre docetaxel i abiraterona a l'estudi STAMPEDE¹¹. En l'anàlisi *post hoc* no es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos fàrmacs en termes d'SG (HR = 1,16), però sí en termes d'SLP (HR = 0,65) a favor d'abiraterona.

Des del punt de vista de la seguretat, docetaxel presenta un pitjor perfil de tolerabilitat en comparació amb abiraterona, tot i que cal tenir en compte que el tractament amb abiraterona s'administra fins a progressió o toxicitat, mentre que el tractament amb docetaxel és finit a 6 mesos.

Pel que fa a les diferents opcions alternatives per al CPHSm, es poden observar millores significatives en termes d'SG similars, però l'heterogeneïtat de les poblacions, les diferents característiques basals dels pacients i el diferent disseny dels estudis no permeten extreure una conclusió ferma respecte a aquest benefici.

En termes de conveniència del tractament, és d'esperar que els fàrmacs orals tinguin més acceptació per part dels pacients, encara que, d'altra banda, docetaxel té l'avantatge que és un tractament finit en el temps. També cal tenir en compte les possibles interaccions farmacològiques que puguin tenir els fàrmacs orals amb els tractaments concomitants que estigui prenent el pacient, que normalment, i a causa de l'edat de la població, sol presentar comorbiditats i estar polimeditat.

La selecció del tractament en l'àmbit clínic hauria de considerar la toxicitat/tolerabilitat, factors de pronòstic de la malaltia i altres característiques dels pacients, com l'edat/fragilitat o la presència de malaltia cardiovascular, així com la durada del tractament i les interaccions medicamentoses.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 8 es presenten els costos del tractament amb apalutamida i abiraterona. Es pot considerar abiraterona un comparador d'elecció per a apalutamida en el subgrup de pacients amb CPHSm de nou diagnòstic i alt risc.

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 d'apalutamida i d'abiraterona

	Apalutamida	Abiraterona + prednisona o prednisolona
Presentació	Erleada® 60 mg, 112 comprimits recoberts amb pel·lícula	Zytiga® 500mg 60 comprimits recoberts amb pel·lícula
Preu envàs / Preu unitari†	Preu envàs: 3052,74 € / Preu unitari: 27,26 €	Preu envàs: 3.270,80 € / Preu unitari: 54,51 €
Posologia	240 mg/dia	1.000 mg/dia
Cost cicle (28 dies)	3052,74 €	3.053,91 €
Cost tractament anual	39.685,62 € (13 cicles)	39.700,87 € (13 cicles)
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	+ 15,25 €	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 d'andrògens (TPA), però no s'ha considerat aquest cost en els càlculs del cost del tractament. No obstant això, de manera diferencial, abiraterona també s'administra amb 5 mg de prednisona o prednisolona al dia en aquesta indicació, i aquest cost s'ha tingut en compte en el cost del 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 CPHSm no candidats a docetaxel a Catalunya es calcula sobre la base de la prevalença del càncer de pròstata a Espanya. Posteriorment, s'hi aplica la proporció de pacients que són hormonosensibles metastàtics, seguida de la proporció de pacients que no són susceptibles de rebre quimioteràpia amb docetaxel. Dins d'aquest grup, s'identifiquen separatament aquells pacients que són hormonosensibles metastàtics de nou diagnòstic i alt risc (criteri definit per almenys 2 de 3 característiques: puntuació de Gleason ≥ 8 , presència de ≥ 3 lesions òssies i/o presència de malaltia visceral mesurable, excloent-ne malaltia nodal), escenari en el qual competiran apalutamida i abiraterona. Per al càlcul de pacients al segon i tercer any, s'hi 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

Estimació de pacients adults amb CPHSm no candidats a quimioteràpia amb docetaxel		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT; 3 anys		
Pacients candidats el primer any		
A. Prevalença del càncer de pròstata a Catalunya		4.501 ^a
B. CPHSm	12,22% ^b	550
B.1. CPHSm nou diagnòstic	65% ^c	358
B.2. CPHSm nou diagnòstic i alt risc*	53% ^d	189
B.3. CPHSm nou diagnòstic i alt risc* no candidats a QT amb docetaxel	60% ^c	114
C. CPHSm no candidats a QT amb docetaxel	60% ^c	330
Pacients candidats el segon any		
CPHSm no candidats a QT amb docetaxel		602
CPHSm nou diagnòstic i alt risc* no candidats a QT amb docetaxel		207
Pacients candidats el tercer any		
CPHSm no candidats a QT amb docetaxel		877
CPHSm nou diagnòstic i alt risc* no candidats a QT amb docetaxel		302
^a Cleries, et al. Clin Transl. 2018;20:647-657 (adaptat). ^b SEOM, 2020. Informe SEOM de evaluació de apalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico hormonosensible. ^c Opinió d'experts consultats. ^d Jim, et al. JAMA Oncology. 2017;3:705-707. * Criteri definit per almenys 2 de 3 característiques: puntuació de Gleason ≥ 8 , presència de ≥ 3 lesions òssies i/o presència de malaltia visceral mesurable, excloent-ne malaltia nodal.		

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 apalutamida i abiraterona és de 36 mesos per a tots els pacients tractats. No es consideren reduccions de dosi ni interrupcions del tractament.
- S'assumeixen taxes de prescripció del 80%, 85% i 90% en el context de CPHSm de nou diagnòstic i alt risc degut a la major experiència en aquest context i taxes de prescripció del 65%, 70% i 75% en el context dels pacients CPHSm no candidats a quimioteràpia amb docetaxel i no candidats a abiraterona. Els pacients no tractats amb apalutamida o abiraterona rebran un millor tractament estàndard de suport, majoritàriament teràpia de privació d'andrògens (TPA) en monoteràpia.

- S'assumeix que la població candidata a rebre tractament amb abiraterona i apalutamida serà la mateixa en ambdós escenaris (sense apalutamida i amb apalutamida). Abiraterona i apalutamida només competiran en el context de CPHSm de nou diagnòstic i alt risc.
- Es preveu la introducció del genèric d'abiraterona a partir del juliol de 2022, motiu pel qual s'aplica una reducció del 60% en el preu d'abiraterona a partir d'aquest moment. S'assumeix un augment de la quota de mercat d'abiraterona a partir de l'any de la introducció del genèric, en detriment de l'ús d'apalutamida en aquest context.
- 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 TPA, però no s'ha considerat aquest cost en els càlculs del cost del tractament. No obstant això, de manera diferencial, abiraterona també s'administra amb 5 mg de prednisona o prednisolona al dia en aquesta indicació, i aquest cost s'ha tingut en compte en el cost del tractament.

Taula 10. Estimació de l'impacte pressupostari

	Escenari sense apalutamida			Escenari amb apalutamida		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població susceptible a tractament (A + B)	330	602	877	330	602	877
A. Pacients CPHSm nou diagnòstic i alt risc* no candidats a QT amb docetaxel	114	207	302	114	207	302
Abiraterona + prednisona/prednisolona + TPA (%)	91 (80%)	176 (85%)	272 (90%)	46 (40%)	114 (55%)	217 (72%)
Apalutamida + TPA (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	46 (40%)	62 (30%)	54 (18%)
BSC (%)	23 (20%)	31 (15%)	30 (10%)	22 (20%)	31 (15%)	31 (10%)
B. CPHSm no candidats a QT amb docetaxel i no candidats a abiraterona	216	395	575	216	395	575
Abiraterona + prednisona/prednisolona + TPA (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Apalutamida + TPA (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	140 (65%)	277 (70%)	431 (75%)
BSC (%)	216 (100%)	395 (100%)	575 (100%)	76 (35%)	118 (30%)	144 (25%)
Impacte pressupostari (A + B)	1.810.360 €	3.712.739 €	3.557.250 €	4.595.943 €	12.625.507 €	18.986.650 €
Abiraterona + prednisona/prednisolona (€)	1.810.360 €	3.712.739 €	3.557.250 €	905.180 €	2.215.969 €	2.632.008 €
Apalutamida (€)	€	€	€	3.690.763 €	10.409.538 €	16.354.642 €
BSC (€)	€	€	€	€	€	€
Impacte pressupostari incremental				2.785.583 €	8.912.769 €	15.429.400 €

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

L'impacte pressupostari incremental agregat pels pròxims tres anys a l'escenari on s'adopta apalutamida pels pacients adults amb CPHSm no candidats a rebre quimioteràpia amb docetaxel seria d'aproximadament 27,1 M€. Sota el supòsit d'unes taxes de prescripció més baixes en en el context de CPHSm de nou diagnòstic i alt risc (assumint 60%, 65% i 70% en comptes de 80%, 85% i 90%), l'impacte pressupostari incremental agregat pels pròxims 3 anys es veuria lleugerament reduït en 0,8 M€ (fins als 26,3 M€). Sota el supòsit d'unes taxes de prescripció més baixes en en el context en el context dels pacients CPHSm no candidats a quimioteràpia amb docetaxel i no candidats a abiraterona (assumint 50%, 55% i 60% en comptes de 65%, 70% i 75%), l'impacte pressupostari incremental agregat pels pròxims 3 anys es veuria reduït significativament en 5,3 M€ (fins als 21,8 M€).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020¹⁵

Es recomana la TPA com a tractament de primera línia de CPHSm en combinació amb abiraterona/prednisona (puntuació escala de magnitud de benefici clínic ESMO [ESMO-MCBS] v1.1: 4), o apalutamida (puntuació ESMO-MCBS v1.1: 4), o docetaxel (puntuació ESMO-MCBS v1.1: 4), o enzalutamida (puntuació ESMO-MCBS v1.1: 4) [I, A].

EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020¹⁶

Tractament de primera línia de la malaltia metastàtica: TPA combinada amb docetaxel o acetat d'abiraterona més prednisona, o apalutamida, o enzalutamida, en pacients en els quals la primera presentació sigui la malaltia M1 i que estiguin en condicions adequades per al règim.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. V. 2.2021¹⁷

Les recomanacions per als pacients amb CPHSm.

TPA seguit d'un dels següents fàrmacs::

- Apalutamida (categoria 1)
- Abiraterona (categoria 1)
- Docetaxel 75mg / mm², 6 cicles (categoria 1)
- Enzalutamida (categoria 1)
- Teràpia de radiació o EBRT per al tumor primari de pacients amb baix volum

TPA pot ser considerada de forma intermitent en pacients amb o sense metàstasi per reduir toxicitat.

Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update¹⁹

- Apalutamida + TPA: s'ha d'oferir a homes CPHSm, inclosos aquells amb malaltia metastàtica de novo o aquells que han rebut teràpia prèvia, com radioteràpia (RT) per a casos de malaltia localitzada, segons estudi TITAN.
- Abiraterona + TPA: es recomana per a pacients CPHSm d'alt risc i de novo, basat en estudi LATITUDE.
- Enzalutamida + TPA: s'ha d'oferir a homes CPHSm, inclosos aquells amb malaltia metastàtica de novo o aquells que han rebut teràpia prèvia, com RT per a casos de malaltia localitzada. Enzalutamida ha demostrat beneficis de supervivència a curt termini (progressió per PSA, clínica i global) en comparació amb TPA, segons estudi ENZAMET.
- Docetaxel + TPA: s'ha d'oferir a pacients CPHSm d'alt volum (segons definició CHAARTED) candidats a tractament amb quimioteràpia. No s'ha d'oferir a pacients, candidats a tractament amb quimioteràpia, de CPHSm de baix volum, segons definició CHAARTED.

Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre apalutamida en CPHSm

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁸	Anglaterra	Avaluació en procés. Pendent maig de 2021.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹⁹	Escòcia	A l'NHS d'Escòcia, no es recomana l'ús d'apalutamida (Erleada®). Indicació en revisió: en homes adults per al tractament de càncer de pròstata sensible a hormones metastàtic en combinació amb teràpia de privació d'andrògens. El titular de l'autorització de comercialització no ha fet cap sol·licitud a l'SMC pel que fa a aquest producte en aquesta indicació. Per tant, no es recomana el seu ús dins l'NHS d'Escòcia (18.01.2021).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁰	Canadà	Es recomana finançar apalutamida en combinació amb la teràpia de privació d'andrògens de manera condicional per a pacients amb càncer de pròstata hormonosensible metastàtic, només si es millora la rendibilitat a un nivell acceptable (22.04.2020).
Haute Autorité de Santé (HAS) ²¹	França	Opinió favorable al reemborsament en el tractament de càncer de pròstata hormonosensible metastàtic en combinació amb la teràpia de supressió d'andrògens. ASMR III: millora moderada del servei mèdic prestat (10.06.20).
Informe de posicionament terapèutic (IPT) ²²	Espanya	S'ha restringit el finançament d'apalutamida en CPHSm amb TPA a homes adults que no toleren o no són susceptibles de rebre quimioteràpia amb docetaxel. Es considera que la valoració de la susceptibilitat o no per rebre docetaxel exigeix una avaluació clínica del pacient. A títol orientatiu, les característiques clíniques perquè un pacient no sigui susceptible de rebre docetaxel serien: - Edat més gran de 75 anys (menys eliminació i més probabilitat de reaccions adverses). - Pacients ancians amb valoració geriàtrica oncològica G8 de 14 punts o menys i avaluació geriàtrica de fragilitat que desaconselli l'ús de quimioteràpia citotòxica. - Presència de contraindicacions: hipersensibilitat al fàrmac o excipients, recompte absolut de neutròfils < 1.500/mm ³ o insuficiència hepàtica greu. - PS 2 o superior. - Presència de comorbiditats que desaconsellin l'ús de docetaxel, com ara problemes de coagulació, trombocitopènia < 100.000 plaquetes/mm ³ , malaltia cardíaca activa en els darrers 6 mesos (angina, infart de miocardi o insuficiència cardíaca simptomàtica), neuropatia perifèrica de grau 2 o superior, depuració de creatinina. Enzalutamida, apalutamida i darolutamida no s'han d'utilitzar de manera seqüencial després de presentar progressió a un d'ells. En aquells pacients candidats a rebre apalutamida, l'elecció de tractament entre les alternatives existents s'haurà de basar fonamentalment en criteris d'eficiència (08.03.21).

Annex 2. Informació sobre els comparadors

S'ha detectat una metanàlisi en xarxa que compara l'eficàcia dels tractaments disponibles en aquest entorn de la malaltia actualment.¹³

Avui a Espanya, per al tractament de pacients amb CPHSm, es disposa d'abiraterona, apalutamida i docetaxel. La metanàlisi també inclou com a opció de tractament enzalutamida, ja que ha obtingut l'aprovació de l'FDA, tot i que a Europa encara no està disponible.

La metanàlisi inclou els assaigs clínics aleatoritzats i controlats en primera línia de CPHS amb malaltia metastàtica en combinació amb TPA.

La variable principal va ser l'SG. També es va analitzar l'SLP. A més, es va realitzar una anàlisi de subgrups basada en el volum de la malaltia (alt vs. baix) per a la variable principal.

Es van incloure els següents assaigs clínics: GETUG-AFU15²³ (docetaxel vs. castració + antiandrogen), CHARTED⁸ (docetaxel vs. castració + antiandrogen), STAMPEDE^{9,11} (docetaxel + prednisona ± zoledrònic vs. castració i abiraterona + prednisona vs. castració), LATITUDE¹⁰ (abiraterona + prednisona vs. castració), ENZAMET²⁴ (enzalutamida + prednisona vs. TPA + antiandrogen ± docetaxel + prednisona) i TITAN¹² (apalutamida vs. TPA + placebo).

L'anàlisi de consistència i heterogeneïtat es va realitzar visualment mitjançant *forest plot* i estadísticament mitjançant el càlcul d'I². Es va considerar que existia una heterogeneïtat significativa quan el valor d'I² > 50%.

Aquesta metanàlisi utilitzava un comparador comú (TPA), per la qual cosa permetia fer comparacions indirectes entre els 4 fàrmacs.

Taula 12. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació

	Apalutamida/ TPA	Apalutamida/ abiraterona	Docetaxel/ apalutamida	Enzalutamida/ apalutamida
Variable principal estudiada				
SG, HR (IC 95%)	0,64 (0,47-0,86)	0,92 (0,67-1,3)	1,3 (0,92-1,7)	0,83 (0,52-1,3)
Variable principal per subgrups				
SG en malaltia d'alt volum, HR (IC 95%)	0,69 (0,51-0,94)	0,97 (0,68-1,4)	1,0 (0,72-1,5)	0,90 (0,53-1,5)
SG en malaltia de baix volum, HR (IC 95%)	0,63 (0,31-1,2)	0,87 (0,38-1,9)	1,6 (0,77-3,4)	0,60 (0,24-1,5)
Altres variables estudiades				
SLP, HR (IC 95%)	0,64 (0,49-0,82)	1,8 (1,3-2,4)	1,2 (0,88-1,5)	0,54 (0,37-0,79)

Amb els resultats de les diferents comparacions indirectes, es pot afirmar que l'addició de apalutamida a TPA suposa una millora en SG i SLP estadísticament significativa en comparació amb la monoteràpia amb TPA, amb l'excepció de l'SG en malaltia de baix volum, que no arriba a la significació estadística.

Pel que fa a la comparació amb abiraterona, l'efecte és favorable per a apalutamida pel que fa a SG, però no és estadísticament significatiu, i en termes d'SLP és estadísticament desfavorable per a apalutamida.

Les diferències obtingudes entre docetaxel i apalutamida no van aconseguir la significació estadística. Destaca que no es va trobar diferència quant a SG en malaltia d'alt volum.

Finalment, en la comparació amb enzalutamida, les diferències resultants en SG a favor d'enzalutamida no van ser estadísticament significatives, però sí que ho van ser en SLP.

Aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució a causa de l'heterogeneïtat dels assaigs clínics inclosos en la metanàlisi.

Es pot concloure que hi ha un benefici en l'addició d'apalutamida a la TPA pel que fa a SG i SLP, tot i que els millors resultats es van obtenir per a enzalutamida en SLP (actualment no disponible a Espanya).

S'ha de tenir en compte que els estudis inclosos en la metanàlisi inclouen pacients amb diferències quant a risc i gravetat de la malaltia, a més d'enfrontar assaigs clínics amb diferents comparadors i diferents variables.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11 Pt B):E701–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11504.x
4. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(2):201–11. DOI: 10.1007/s12094-017-1710-6
5. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the docetaxel era: Data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015;67(6):1028–38. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.032
6. National Cancer Institute. Browse the Tables and Figures - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016 [Internet]. [Consulta: 2 de març de 2021]. Disponible a: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=23&pageSEL=sect_23_zfig.06
7. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de evaluación de apalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata metastásico hormonosensible. 2020.
8. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/nejmoa1503747
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
10. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–60. DOI: 10.1056/nejmoa1704174
11. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–51. DOI: 10.1056/nejmoa1702900
12. Thomas C. Apalutamida for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *Urologe A.* 2019 Dec;58(12):1496–7. DOI: 10.1007/s00120-019-01071-1
13. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol [Internet].* 2020;77(3):365–72. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.004>
14. European Medicines Agency. Assessment report Erleada. 2020.

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. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol*. 2020;1–182.
17. 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>
18. Powell J. Project information | Apalutamide for treating prostate cancer [ID1534] | Guidance | NICE [Internet]. NICE Guidance. 2020 [Consulta: 4 de març de 2021]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10423>
19. Scottish Medicines Consortium (SMC). apalutamide 60mg film-coated tablets (Erleada®). 2021.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation - Apalutamide. 2020. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10200ApalutamidemCSPC_fn_Rec_ChairApproved_EarlyConv_22Apr2020_final.pdf
21. Haute Autorité de Santé. Apalutamide [Internet]. 2019 [Consulta: 8 de març de 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3144088/fr/erleada
22. Agencia Española de Medicamentos y de Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico. 2021.
23. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(2):149–58. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
24. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121–31. DOI: 10.1056/nejmoa1903835.