Sociedad Española de Oncología Médica | SEOM

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE APALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA METÁSTASICO HORMONOSENSIBLE

1. RESUMEN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones en España, estimándose en 35.126 el número de nuevos casos para el año 2020 (1). Así mismo, es uno de los tumores con mayor supervivencia relativa a 5 años (84,6%) (2). La mayoría de los casos se presentan al diagnóstico con enfermedad localizada, con alto porcentaje de curaciones tras tratamiento radical con cirugía o radioterapia (RT). Actualmente de un 3 a un 5% de los casos, se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico y aproximadamente un 20 a 30% de los pacientes que debutan con enfermedad localizada, presentarán recaída sistémica a lo largo de su evolución. La enfermedad metastásica más frecuente es la ósea que aparece entre un 65-85% de los casos lo que repercute de manera importante en la calidad de vida del paciente (dolor, fracturas patológicas, impotencia funcional).

El eje principal del tratamiento para el cáncer de próstata metastásico pivota en torno a la supresión de la producción de testosterona bien sea mediante castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o farmacológica (agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El 80% de los pacientes van a responder a esta terapia de privación androgénica (TDA) pero la mayoría de ellos en 18-24 meses van a progresar a una situación de resistencia a la castración, con una mediana de supervivencia global (SG) de 3-4 años.

En los últimos años se han buscado nuevas estrategias con el fin de mejorar estos resultados. Así se han llevado a cabo diferentes estudios que han conducido a la aprobación de distintos fármacos que combinados con TDA mejoran la SG de los pacientes en primera línea para enfermedad metastásica, que en la práctica se denomina “cáncer de próstata hormonosensible metastásico” (CPHSm). Docetaxel

combinado con TDA ha demostrado beneficio en SG en dos estudios, el estudio CHAARTED (3,4) y el estudio STAMPEDE (rama C) (5,6) lo que ha llevado a su aprobación con o sin prednisona para pacientes con enfermedad sensible a la castración metastásica (CPHSm). Igualmente, abiraterona asociada a la TDA ha demostrado en el estudio STAMPEDE (rama G) (7) y en el estudio LATITUDE (8,9) un beneficio significativo en SG y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) en pacientes con CPHSm de alto riesgo de nuevo diagnóstico. Recientemente la EMA ha aprobado también para estos pacientes el tratamiento de combinación de apalutamida a la TDA en base a los datos del estudio TITAN (10).

En el estudio TITAN (11) (estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo (1:1), doble ciego que incluyó a 1052 pacientes), apalutamida en combinación con TDA ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en SLPr (objetivo co primario) siendo esta de 22,08 meses para la rama de placebo no habiéndose alcanzado la mediana para el brazo de apalutamida (HR 0,48; IC 95%: 0,39-0,60; p <0,0001). La SG (objetivo co primario) también resultó estadísticamente significativa a favor de la combinación de TDA con apalutamida (mediana de SG no alcanzada en ninguna de las ramas de tratamiento, tras una mediana de seguimiento de 22 meses (HR 0,67; IC 95%: 0,51-0,89; p = 0,0053,). Debido a que se permitió desenmascaramiento del estudio con cruce de pacientes a la rama de apalutamida, a pesar de actualizaciones posteriores con mayor seguimiento, será difícil estimar la magnitud del efecto de la SG. El perfil de seguridad de apalutamida fue consistente con lo descrito en el estudio SPARTAN (12) (estudio que dio la aprobación a apalutamida en pacientes con CPRC no metastásico) si bien en el estudio TITAN hubo mayor incidencia de muertes (3,4% para la rama de apalutamida y 4,4% para la de placebo) vs estudio SPARTAN (1,6% para la rama con apalutamida vs 0,5% para la rama control).

No disponemos de comparaciones directas en el escenario de CPHSm entre apalutamida, abiraterona o docetaxel combinados con TDA

2. TÍTULO: Evaluación de apalutamida en el tratamiento del carcinoma de próstata hormonosensible metastásico

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Abril 2020

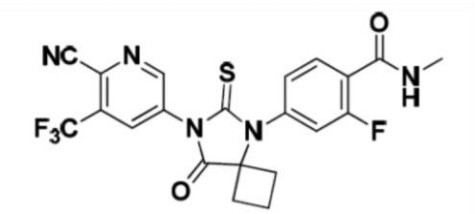
4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO (13)

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: Apalutamida

4.1.2. Nombre comercial: Erleada®

4.1.3. Estructura química: Apalutamida está diseñado químicamente como (4-[7-(6-ciano-5-trifluorometilpiridin-3 il)-8-oxo- 6-tioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5 il]-2-fluoro-N-metilbenzamida) y su estructura es la siguiente:



4.1.4. Indicación clínica evaluada: Apalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de privación androgénica (TDA)

4.1.5. Laboratorio: Janssen-Cilag International N.V

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo terapéutico: Terapia endocrina, antiandrógenos

Código ATC: L02BB05

4.1.7. Vía de administración: Apalutamida se administra por vía oral

4.1.8. Tipo de dispensación: Dispensación Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precio: Comprimidos de 60 mg. Precio actual para las indicaciones aprobadas: apalutamida todavía no está comercializada en España a fecha de realización de este informe.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA) que se une directamente al dominio de unión del ligando del RA. Apalutamida evita la translocación nuclear del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del RA. La administración de apalutamida produce una disminución de la proliferación de células tumorales y un aumento de la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral. Uno de los principales metabolitos, N-desmetil apalutamida, es un inhibidor del RA menos potente y demostró in vitro un tercio de la actividad de apalutamida

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

- Para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis (Aprobación FDA 14 de febrero 2018; aprobación EMA 14 de enero 2019)
- Para el tratamiento del cáncer de próstata Hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de privacion androgénica (TDA) (Aprobación FDA 7 de septiembre 2019; aprobación EMA 29 enero 2020)

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración

- La dosis recomendada de apalutamida es de 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) en una toma única diaria vía oral con o sin alimentos
- Los comprimidos se han de tragar enteros
- En pacientes no sometidos a castración quirúrgica, se debe mantener la castración médica mediante la administración de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa)

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Tras la administración oral de apalutamida, se consigue alcanzar la concentración plasmática máxima en 2 horas (rango de 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 100% aproximadamente, lo que indica que apalutamida se absorbe de forma completa tras la administración oral.

La administración concomitante de fármacos reductores de ácido (Ej.: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) no parece afectar a la solubilidad y a la biodisponibilidad de apalutamida

4.2.4.2. Distribución

El volumen de distribución aparente medio en equilibrio estacionario de apalutamida fue aproximadamente de 276 l, siendo este superior al volumen de agua total del organismo lo que indica su amplia distribución extravascular.

Apalutamida se une a proteínas plasmáticas en un 96% y N-desmetil-apalutamida en un 95%, principalmente a albúmina sérica, independientemente de la concentración

4.2.4.3. Metabolismo

Tras la administración oral de ^{14}C-apalutamida, apalutamida representa el 45% del total de ^{14}C-AUC, mientras que su metabolito activo, N-desmetil-apalutamida representa el 44% y un metabolito de ácido carboxílico inactivo el 3%.

Apalutamida se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP2C8 y el CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son metabolizadas a posteriori por una carboxilesterasa para formar el metabolito de ácido carboxílico inactivo. La contribución del CYP2C8 y el CYP3A4 al metabolismo de apalutamida se estima que es del 58% y el 13% tras la administración de una dosis única, pero es de esperar que el nivel de contribución

cambie en estado estacionario debido a la inducción del CYP3A4 por apalutamida tras la administración repetida.

4.2.4.4. Eliminación

Apalutamida se elimina principalmente a través de la orina. Tras la administración oral de apalutamida radiomarcada, el 65% de la dosis radioactiva se recuperó en la orina y el 24% en las heces.

El aclaramiento de apalutamida es de 1,3 L/h tras la administración de una dosis única, y aumenta a 2,0 L/h en estado estacionario tras la administración de una vez al día. La semivida media en los pacientes es de 3 días aproximadamente en estado estacionario.

4.2.4.5. Interacción con otros fármacos

<u>Efecto de otros fármacos sobre la exposición a apalutamida</u>

La eliminación de apalutamida y la formación de su metabolito activo, N-desmetil apalutamida, está mediada por el CYP2C8 y el CYP3A4 que participan de forma similar en el estado estacionario. No se esperan cambios clínicamente importantes en la exposición global por interacción medicamentosa con inhibidores o inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

No es necesario un ajuste de dosis inicial cuando se administre apalutamida de forma concomitante con un inhibidor potente de CYP2C8 (gemfibrozilo, clopidogrel…) o con un inhibidor potente de CYP 3A4 (ketoconazol, ritonavir, claritromicina…), sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de apalutamida en función de la tolerancia.

Tampoco se espera que los inductores de CYP3A4 o de CYP2C8 tengan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de apalutamida por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando se administra apalutamida de forma concomitante con inductores de CYP3A4 o de CYP2C8

Apalutamida es un inductor de enzimas y transportadores y puede conducir a un aumento en la eliminación de muchos medicamentos de uso común.

Efecto de apalutamida sobre la exposición a otros fármacos

Sustratos de CYP

La coadministración de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles provocó una disminución del 92 % en el AUC de midazolam (un sustrato de CYP3A4), una disminución del 85 % en el AUC del omeprazol (un sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46 % en el AUC de la S-warfarina (un sustrato de CYP2C9). Apalutamida no provocó cambios clínicamente significativos en la exposición a un sustrato de CYP2C8.

Sustratos de uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)

Apalutamida puede inducir la UGT. La administración concomitante de apalutamida con medicamentos que son sustratos de UGT puede provocar una menor exposición a estos medicamentos.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que la TDA puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de apalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade de pointes* tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos (p. ej. haloperidol).

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO versión 1.1 (14), la magnitud del beneficio clínico (ESMO-MCBS) en este estudio de apalutamida en combinación con TDA en pacientes diagnosticados de CPHSm, se categoriza dentro del grupo 2a (para tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar superior a 12 meses). La evaluación se realiza para una HR de 0.67, no

habiéndose conseguido la mediana de SG en ambas ramas tras un seguimiento de 22,7 meses. La calidad de vida es similar entre los dos tratamientos. El porcentaje de efectos adversos G3-4 fue del 42,2% para la rama de apalutamida vs 40,8% para la rama de placebo. Debido a que se permitió desenmascaramiento del estudio con cruce de pacientes a la rama de apalutamida, a pesar de actualizaciones posteriores con mayor seguimiento, será difícil estimar la magnitud del efecto de la SG como MCBS 3 ó 4

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

5.2.1 Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos

El ensayo clínico pivotal TITAN (NCT02489318) (11) en el que se basa la indicación y el presente informe, es un ensayo clínico fase III aleatorizado doble ciego controlado, que compara la administración de apalutamida frente a placebo en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). Resaltamos los siguientes aspectos metodológicos y de resultados

5.2.1.1. Tamaño muestral y población de estudio

Del 15 de diciembre de 2015 al 25 de julio de 2017, se incluyeron 1052 pacientes diagnosticados de CPHSm que fueron aleatorizados 1:1 a recibir apalutamida a dosis de 240 mg al día (n 525) o placebo en combinación con TDA continua (n 527).

Los pacientes debían de tener diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado y la enfermedad a distancia debía de ser documentada con al menos una lesión en la gammagrafía ósea con o sin metástasis viscerales o afectación adenopática. Todos los pacientes debían de tener ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status score) 0 o 1, y debían de ser sensibles a la castración. Los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con: docetaxel (máximo 6 ciclos sin evidencia de progresión durante el tratamiento o antes de la aleatorización y la última dosis máximo dos meses antes de la aleatorización); TDA durante menos de 6 meses para CPHSm, o menos de 3 años para el tratamiento del cáncer de próstata localizado; radioterapia (RT) o tratamiento quirúrgico para síntomas asociados con enfermedad metastásica y otros tratamientos para enfermedad localizada (RT o prostatectomía) siempre que hubiese sido al menos un año antes de la aleatorización. Los pacientes en

tratamiento con bisfosfonatos o denosumab debían estar recibiendo una dosis estable de dichos agentes durante ≥28 antes de la aleatorización o no iniciarlos hasta la documentación radiológica de la progresión. Todos los pacientes en el ensayo debían recibir un tratamiento concomitante con un análogo de la GnRH o debían de haber sido sometidos a una orquiectomía bilateral anteriormente. Los pacientes que habían iniciado TDA dentro de los 28 días previos a la aleatorización debían haber recibido tratamiento con un antiandrógeno de primera generación (bicalutamida, flutamida o nilutamida) durante al menos 14 días e interrumpirlo antes de la aleatorización. Se excluyeron los pacientes con angina grave, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, eventos tromboembólicos arteriales o venosos, antecedentes de predisposición a convulsiones o arritmias ventriculares recientes, metástasis cerebrales y aquellos con metástasis viscerales o ganglionares como única localización metastásica.

Los pacientes se estratificaron según la puntuación de Gleason al diagnóstico (≤7 vs ≥8), región geográfica (Norte América y EU vs otros países) y tratamiento previo con docetaxel (si vs no)

Se incluyeron pacientes con CPHSm tanto de alto como de bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de mínimo una lesión ósea con metástasis viscerales o la presencia de ≥ 4 lesiones óseas, y al menos una de ellas fuera de la columna vertebral o de la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de enfermedad ósea que no cumpliera los criterios de alto volumen.

Los objetivos principales del estudio fueron la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), definida como tiempo desde la aleatorización hasta documentación por imagen de progresión según criterios RECIST 1.1 o en gammagrafía ósea (las pruebas de imagen del 60% de los pacientes fueron seleccionadas de forma aleatoria para revisión central independiente) o muerte y la supervivencia global (SG) definida como tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Para considerar el estudio positivo al menos una de las dos covariables principales debía de ser estadísticamente significativa. Si las diferencias entre los grupos en los objetivos primarios eran significativas, se evaluarían los objetivos secundarios según el siguiente orden jerárquico: tiempo a quimioterapia (QTP), tiempo a progresión del dolor (BPI-SF), tiempo al uso crónico

de opioides y tiempo a aparición del siguiente evento relacionado con el esqueleto (SRE) . Se preespecificó un análisis de datos en los pacientes de bajo o alto volumen y la evaluación de la eficacia de la intervención en estos grupos fue un objetivo secundario. Otras variables del estudio fueron: tiempo a progresión por PSA según los criterios del PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group), supervivencia libre de progresión tras el tratamiento posterior (SLP2), tiempo a progresión sintomática, tiempo hasta el deterioro del estado funcional ECOG, biomarcadores de resistencia a apalutamida, resultados informados por los pacientes (PRO) de los síntomas (dolor, fatiga, micción) y la función física, emocional, social, así como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y cambio desde la situación basal con el tiempo en cada una de las subescalas de FACT-P, EQ-5D-5L VAS, subescalas BPI-SF y BFI.

Las medidas tumorales (TC o RM y gammagrafía ósea) se evaluaron en el cribado, semana 8, semana 16 y posteriormente cada 4 ciclos (16 semanas). La progresión ósea dentro de las primeras 12 semanas requirió la aparición de ≥ 2 nuevas lesiones y se confirmó en una segunda prueba de imagen ósea ≥ 6 semanas después con un mínimo de ≥2 lesiones nuevas adicionales.

Las características clínicas y demográficas basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 68 años (rango 43-94), y el 23 % de los pacientes tenía 75 años o más. La distribución racial era 68 % de raza caucásica, 22 % de raza asiática y 2 % de raza negra. El 62,7 % de los pacientes tenía enfermedad de alto volumen y el 37,3 % tenía enfermedad de bajo volumen. El 16,4 % había realizado tratamiento local previo. La mayoría de los pacientes tenía un score de Gleason de 8 o más (67 %). El 68 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación. Todos los pacientes, excepto uno en el grupo de placebo, presentaban un ECOG de 0 o 1 en el momento de la inclusión. La mayor parte de los pacientes eran metastásicos al diagnóstico (81%) y el 10,7% habían realizado tratamiento previo con docetaxel.

5.2.1.2. Principales resultados de eficacia

El primer análisis intermedio preespecificado tras un seguimiento medio de 22 meses y 200 fallecidos, se realizó con fecha de corte de datos del 23 de

noviembre de 2018. Con los resultados de este análisis intermedio el comité independiente de monitorización (IDMC) recomendó abrir el ciego y permitir el cruce de pacientes del grupo placebo + TDA al brazo con apalutamida + TDA y a fecha de 4 de octubre de 2019, 202 pacientes de la rama placebo habían sido cruzados a recibir apalutamida

Supervivencia Libre de Progresión radiológica (SLPr)

El porcentaje de pacientes con SLPr a los 24 meses fue del 68,2 % en el grupo de apalutamida frente al 47,5% en el grupo de placebo (HR 0,48; 95% CI,0,39-0,60; p<0,001) con una disminución del riesgo de progresión radiológica o muerte del 52% para el grupo de apalutamida (fig. 1). El beneficio de apalutamida en SLPr fue consistente en todos los subgrupos analizados incluido el uso previo de docetaxel y tanto en enfermedad de bajo como de alto volumen (fig. 2) . La valoración ciega de revisor independiente central confirmó los datos valorados por los investigadores (concordancia 84,5%)

Fig. 1. Kaplan-Meier estimado de Supervivencia libre de progresión radiológica

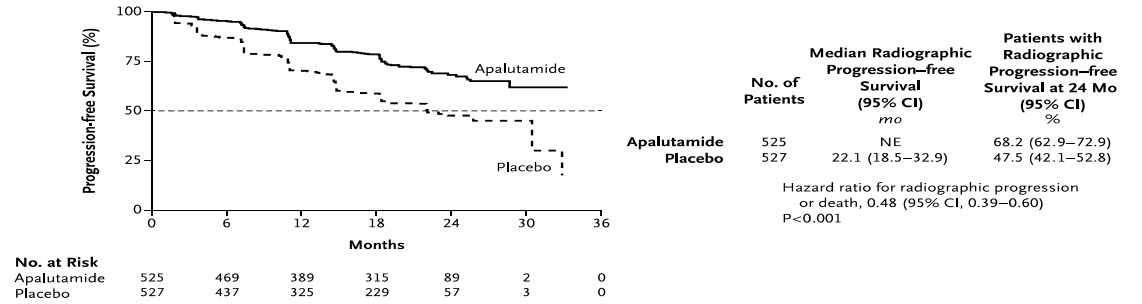
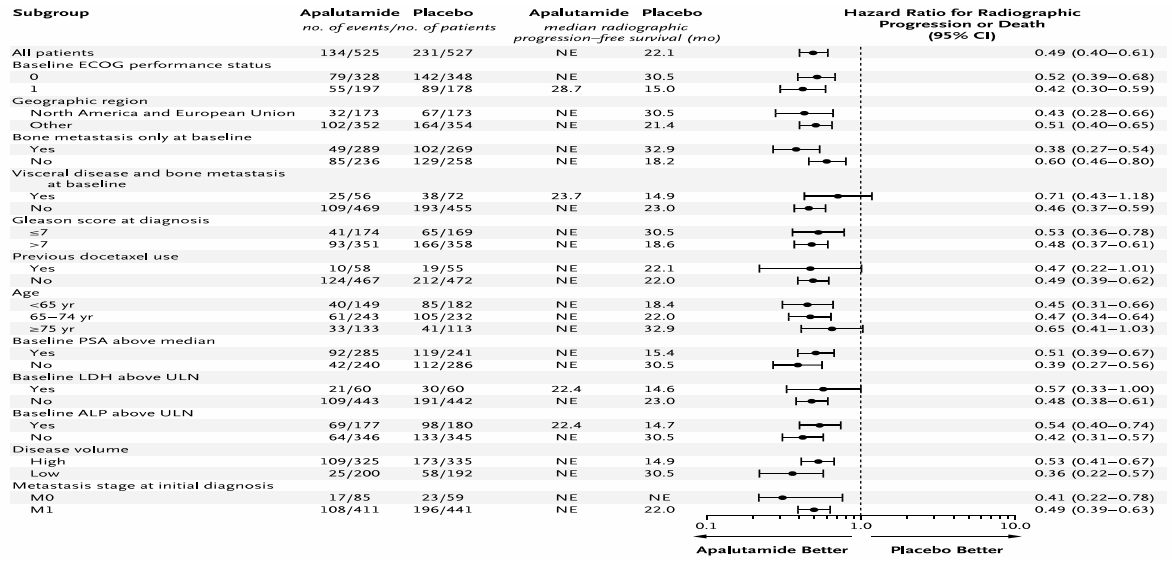


Fig. 2. Forest Plot de *Supervivencia* Libre de Progresión radiológica de acuerdo con las características basales de los pacientes



Supervivencia Global (SG)

La SG a los 24 meses fue del 82,4% para la rama de apalutamida y del 73,5% para la rama de placebo (HR 0,67; 95% CI, 0,51-0,89; p= 0,005) con un 33% de disminución del riesgo de muerte en el grupo de apalutamida (fig. 3). Aunque se consiguió la significación estadística, el número de muertes fue < del 50% del total de los eventos planificados y la mediana de seguimiento menor de lo que se había planeado por lo que los datos de SG no se consideran maduros. La mediana de supervivencia no se alcanzó en ninguno de los dos brazos de tratamiento. Se esperan datos actualizados de SG para junio de 2021, aunque será difícil hacer una estimación de la magnitud del efecto debido a la apertura del ciego y crossover de pacientes de la rama de placebo a la de apalutamida. En el análisis por subgrupos (fig. 4), el efecto observado, generalmente es consistente en todos los subgrupos evaluados incluyendo enfermedad de alto volumen (HR=0,68) y enfermedad de bajo volumen (HR=0,67).

En el grupo que había recibido docetaxel previo hay una aparente falta de beneficio, pero este resultado se ha de tomar con precaución debido al bajo número de eventos y con características basales en este subgrupo no bien balanceadas. Así presentaban ECOG 1 el 35% de pacientes en la rama de apalutamida vs 27% en la rama de placebo, enfermedad visceral el 16% de los pacientes en el grupo de apalutamida vs 11% en el grupo de placebo. Además, los pacientes con tratamiento previo con docetaxel en el grupo de apalutamida

tuvieron una mediana de PSA más alta al inicio del estudio (0,93 ng/ml, brazo de apalutamida y 0,57 ng/ml brazo de placebo), así como valores medios más altos de fosfatasa alcalina basal (120 U/l en el brazo de apalutamida y 95 U/l en el brazo placebo)

Fig. 3. Kaplan-Meier estimado de Supervivencia Global

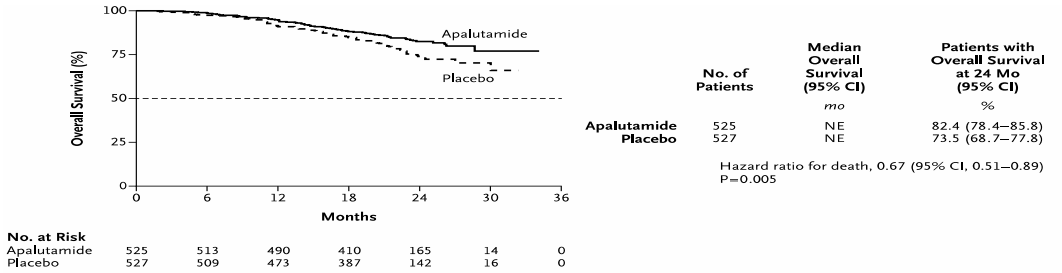
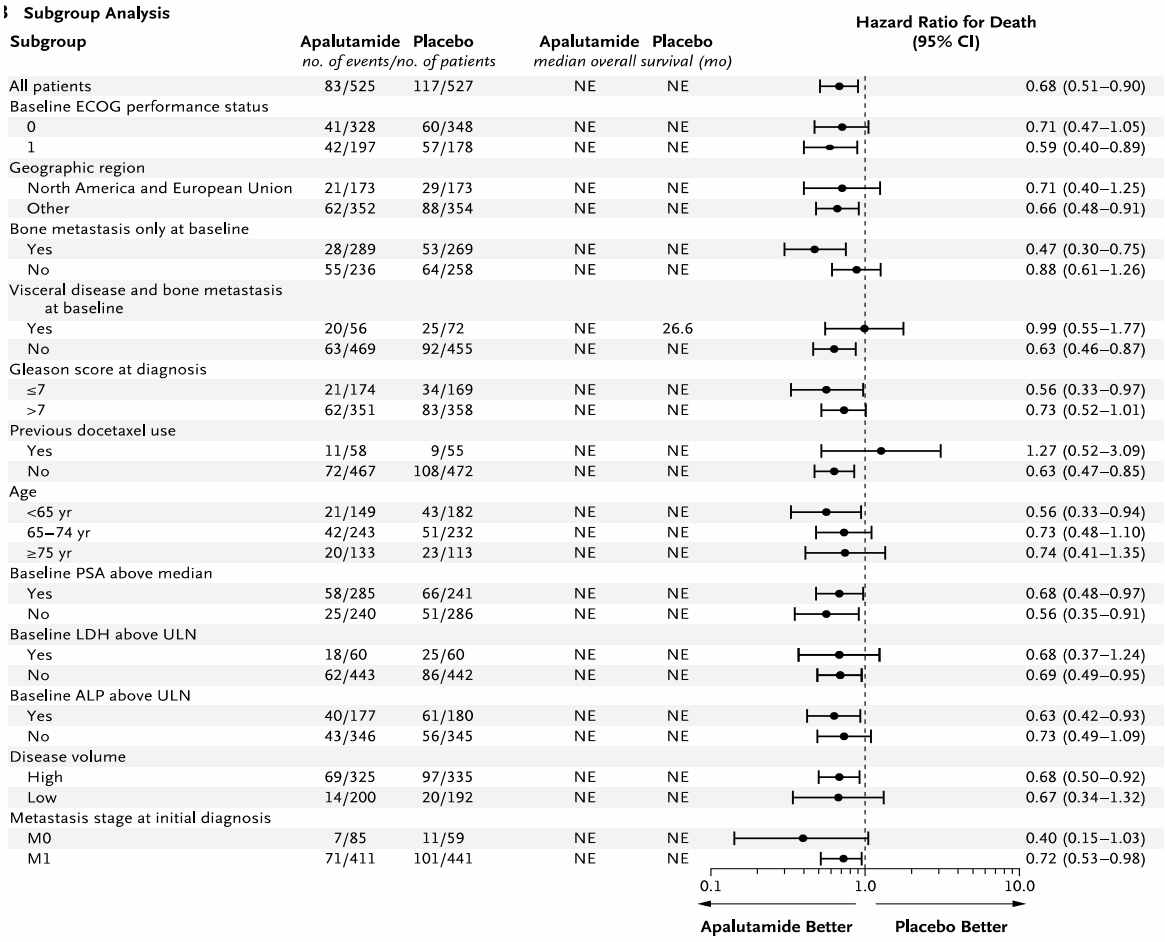


Fig. 4. Forest Plot de Supervivencia Global de acuerdo con las características basales de los pacientes



Objetivos secundarios

El tiempo hasta el siguiente tratamiento de QTP fue significativamente mayor para la rama de apalutamida (HR 0,391; IC 95%: 0,274-0,558; p<0,0001). En base al análisis jerarquizado pre especificado, posteriormente se testó el tiempo a progresión al dolor, dado que la diferencia entre las dos ramas no fue estadísticamente significativa no se realizó un test formal del resto de objetivos secundarios (Tabla 1).

Otros objetivos clínicamente relevantes

La mediana de tiempo a la progresión por PSA fue favorable a apalutamida consiguiendo un 68,4% de niveles de PSA < 0,2 ng/mL frente a un 28,7% en el grupo de placebo. 87 pacientes del grupo de apalutamida y 190 del grupo placebo, recibieron tratamiento subsiguiente para cáncer de próstata. No hubo diferencias en tiempo a la progresión local sintomática (Tabla 1)

Tabla 1. Objetivos secundarios y exploratorios pre especificados

Objetivo	Apalutamida (N=525)	Placebo (N527)	Hazard Ratio (95% CI)	Valor p
	meses			
Objetivos secundarios				
Mediana de tiempo a QT	NE	NE	0,39 (0,27-0,56)	<0,001
Mediana de tiempo a progresión del dolor	NE	NE	0,83 (0,65-1,05)	0,12
Mediana de tiempo a uso crónico de opioides	NE	NE	0,77 (0,54-1,11)	_
Mediana de tiempo a evento relacionado con esqueleto	NE	NE	0,80 (0,56-1,15)	_
Otros objetivos relevantes				_
Mediana de tiempo a progresión local sintomática	NE	NE	1,20 (0,71-2,02)	_
Mediana de tiempo a progresión por PSA	NE	12,9	0,26 (0,21-0,32)	_
Mediana de tiempo a SLP2 (15)	NE	NE	0,657 (0,50-0,87)	0,0026

5.2.1.2. Seguridad

La frecuencia de efectos adversos G 3-4 o serios no difiere sustancialmente entre las dos ramas de tratamiento (Tabla 2). La causa más frecuente de discontinuación del tratamiento fue la progresión de enfermedad (18,9% en rama de apalutamida vs 43,1% en la rama de placebo) y sólo un 8% de los pacientes en el grupo de apalutamida y un 5,3% en el grupo de placebo discontinuaron el tratamiento a causa de un efecto adverso. Un

total de 10 pacientes en la rama de apalutamida y 16 en la rama de placebo murieron como consecuencia de un efecto adverso.

Tabla 2. Resumen de efectos adversos

Evento	Apalutamida (N=524)	Placebo (N527)
	Número de pacientes (%)	
Cualquier evento adverso	507 (96,8)	509 (96,6)
Evento adverso G3-4	221 (42,2)	215 (40,8)
Evento adverso grave	104 (19,8)	107 (20,3)
Evento que conlleva discontinuación del tratamiento del ensayo	42 (8)	28 (5,3)
Evento adverso que conlleva a la muerte	10 (1,9)	16 (3,0)

Entre lo efectos adversos más comunes cabe destacar: El rash de cualquier grado que ocurrió en el 27,1% de los pacientes tratados con apalutamida frente al 8,5% de los pacientes tratados con placebo siendo G 3 o mayor en el 6,3% de los casos entre los pacientes tratados con apalutamida; El hipotiroidismo se reportó en el 6,5% vs 1,1% respectivamente; isquemia cardíaca en el 4,4% de los pacientes tratados con apalutamida vs 1,5% de los pacientes tratados con placebo llevando los eventos isquémicos a la defunción a 2 pacientes en cada grupo; La HTA en cualquier grado se reportó en el 17,7% para apalutamida vs 15,6 % para placebo siendo grado ≥3 en el 8,4 % vs 9,1% respectivamente (tabla 3)

Tabla 3. Efectos adversos

Evento	Apalutamida (N=525)		Placebo (N527)	
	Todos Grados	Grado≥3	Todos Grados	Grado≥3
	Número de pacientes (%)			
Eventos reportados en ≥10% pacientes en cada grupo				
Sofocos	119 (22,7)	0	86 (16,3)	0
Fatiga	103 (19,7)	8 (1,5)	88 (16,7)	6 (1,1)
HTA	93 (17,7)	44 (8,4)	82 (15,6)	48 (9,1)
Dolor de espalda	91 (17,4)	12 (2,3)	102 (19,4)	14 (2,7)

Artralgia	91 (17,4)	2 (0,4)	78 (14,8)	5 (0,9)
Dolor brazo o pierna	64 (12,2)	3 (0,6)	67 (12,7)	5 (0,9)
Prurito	56 (10,7)	1 (0,2)	24 (4,6)	1 (0,2)
Aumento de peso	54 (10,3)	6 (1,1)	89 (16,9)	10 (1,9)
Anemia	48 (9,2)	9 (1,7)	71 (13,5)	17 (3,2)
Estreñimiento	47 (9.0)	0	57 (10,8)	0
Astenia	37 (7,1)	10 (1,9)	44 (8,3)	3 (0,6)
Dolor óseo	34 (6,5)	6 (1,1)	53 (10,1)	9 (1,7)
Incremento fosfatasa alcalina	16 (3,1)	2 (0,4)	28 (5,3)	13 (2,5)
Retención urinaria	13 (2,5)	4 (0,8)	19 (3,6)	10 (1,9)
Efectos adversos de especial interés				
Rash	142 (27,1)	33 (6,3)	45 (8,5)	3 (0,6)
Caídas	39 (7,4)	4 (0,8)	37 (7,0)	4 (0,8)
Fractura	33 (6,3)	7 (1,3)	24 (4,6)	4 (0,8)
Hipotiroidismo	34 (6,5)	0	6 (1,1)	0
Convulsiones	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,4)	0

5.2.2 Evaluación de los resultados de calidad de vida

En el estudio TITAN los resultados reportados por los pacientes fueron pre especificados como objetivos exploratorios. Así se usaron: Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), Brief Fatigue Inventory (BFI), Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P), and EuroQoL 5D questionnaire 5 level (EQ-5D-5L) (16).

BPI y BFI se completaron durante 7 días consecutivos (días – 6 a 1 inclusive de cada visita de ciclo), posteriormente en los meses 4, 8 y 12 de seguimiento. FACT-P y EQ-5D-5L se completaron durante los ciclos 1 a 7, y posteriormente cada dos ciclos hasta finalizar el tratamiento, y en los meses 4, 8 y 12 de seguimiento. Los análisis se basaron en la población por intención de tratar.

Aunque los pacientes fueron relativamente asintomáticos al inicio del estudio, no se observaron diferencias en el tiempo al deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) entre los pacientes a los que se añadió apalutamida a TDA frente a los que se añadió placebo a TDA. La CVRS se preservó al añadir apalutamida a la TDA incluidos pacientes con alto o bajo volumen, uso previo de docetaxel, tratamiento previo para enfermedad localizada y en pacientes diagnosticados previamente como en aquellos de diagnóstico nuevo.

5.2.3 Revisiones sistemáticas y meta análisis disponibles

Se han publicado 3 revisiones sistemáticas y meta análisis y comunicado un meta análilsisde, los ensayos clínicos más relevantes llevados a cabo en primera línea de tratamiento en CPHSm que incluyen el estudio TITAN

5.2.3.1 *New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis (17)*

Revisión sistemática de la literatura según criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses) y metodología PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes) que analiza los hallazgos de los estudios aleatorizados controlados en primera línea de tratamiento en CPHSm. En ella se valora SG, SLP y ratio de efectos adversos de alto grado comparando los nuevos tratamientos hormonales con docetaxel. Ningún tratamiento hormonal fue superior a docetaxel en términos de SG. Sin embargo, abiraterona (HR 0,71, 95% CI 0,59-0,86), enzalutamida (HR 0,61, 95% CI 0,49-0,75) y apalutamida (HR 0,74, 95% CI 0,57-0,95) demostraron menor ratio de progresión de enfermedad que docetaxel. Además, enzalutamida (OR 0,56, 95% CI 0,35-0,92) y apalutamida (OR 0,44, 95% CI 0,24-0,79) demostraron de forma significativa menor ratio de efectos adversos de alto grado comparado con docetaxel

5.2.3.2 Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients (18)

Revisión sistemática y meta análisis para valorar la eficacia, seguridad y supervivencia en diferentes subgrupos de pacientes. En los pacientes tratados con apalutamida o enzalutamida, el beneficio en supervivencia se confirmó en los pacientes previamente no tratados (pooled random HR 0,587, 95% CI, 0,467–0,736, $p < 0,001$, $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,46$) pero no hubo beneficio en los pacientes expuestos a docetaxel (pooled random HR 0,948, 95% CI 0,671–1,338, $p = 0,760$, $I^2 = 0\%$, $p = 0,48$). La administración de apalutamida o enzalutamida, no refleja ventajas estadísticamente significativas en los pacientes con metástasis viscerales. En los pacientes con LDH basal elevada,

apalutamida, no demuestra beneficio en supervivencia. Mientras que con abiraterona se demostró un mayor riesgo de toxicidad cardiovascular, no hubo aumento de toxicidad estadísticamente significativa con apalutamida o enzalutamida.

5.2.3.3 *Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis (19)*

Revisión sistemática y network meta análisis para valorar la eficacia de las diferentes combinaciones con TDA en CPHSm. Los resultados de eficacia se midieron por la superficie bajo las curvas acumulativas (SUCRA, de las siglas en inglés de: surface under the cumulative ranking curves). No objetivan diferencias significativas en SG entre las distintas combinaciones de tratamiento (SUCRA enzalutamida 76,9% y apalutamida 19,8%)

5.2.3.4 Comparative effectiveness of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A parametric survival network meta-analysis of randomized controlled trials (20)

Metaanálisis bayesiano para comparar eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos sistémicos en CPHSm. Se compararon 6 alternativas terapéuticas en términos de SG, SLPr y eventos adversos. Este análisis, en orden de más a menos efectivo en la mejora significativa de la SG incluye: abiraterona, apalutamida y doctaxel, en cuanto a la mejora en SLPr: enzalutamida, abiraterona, apalutamida y docetaxel. Los efectos adversos graves, se incrementaron sustancialmente con docetaxel y de forma más leve con abiraterona, no hubo incremento con apalutamida ni enzalutamida

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

En cáncer de próstata metastásico, tanto en enfermedad resistente a castración como en enfermedad sensible, LDH se ha asociado de forma independiente con SG (21). En un metaanálisis por subgrupos aquellos pacientes que debutan con LDH basal elevada, apalutamida, no demuestra beneficio en supervivencia (18).

En el estudio TITAN se han analizado los cambios de los biomarcadores de resistencia a terapias dirigidas contra el receptor androgénico (RA) de forma basal y al final del tratamiento y también se ha valorado si la presencia de estos biomarcadores basales o tras fin de tratamiento pueden afectar a los resultados obtenidos (22). Para ello se recogieron muestras para la valoración de DNA de tumor circulante, amplificación RA, mutaciones en el dominio de la unión al ligando RA y mRNA ARv7 al inicio del tratamiento y en el momento de la progresión radiológica o de discontinuación del tratamiento por cualquier causa. En el análisis se objetivó: que la detección de amplificación RA en el estudio basal se asociaba con mayor duración del tratamiento previo con TDA, que la frecuencia de aberraciones del RA detectadas al final del tratamiento era menor en aquellos pacientes que recibían apalutamida en combinación con TDA que en aquellos que recibían TDA sola y que los pacientes con ctDNA detectable o aberraciones en RA al final del tratamiento tenían menor SG y SLP2 que los pacientes sin estas dos circunstancias. .

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

El tratamiento con apalutamida tiene la indicación tanto en enfermedad sensible metastásica como en enfermedad resistente a castración no metastásica. Por lo tanto, los pacientes que debutan con enfermedad metastásica con las indicaciones aprobadas no tendrían oportunidad de recibir el tratamiento cuando la enfermedad pasase a fase de resistencia a la castración.

Para la enfermedad hormonosensible metastásica, objeto de este informe, en Europa disponemos de la indicación de docetaxel, abiraterona y apalutamida (todos ellos fármacos aprobados en otros escenarios de la enfermedad). No hay ningún estudio aleatorizado que nos indique cuál es la mejor secuencia o con qué fármaco de los cuatro es mejor tratar a los pacientes con CPHSm. En un meta análisis que valora diferentes subgrupos, parece que los pacientes con enfermedad metastásica visceral, con elevación basal de LDH y que habían realizado tratamiento previo con docetaxel, podrían beneficiarse menos del tratamiento en este momento de la enfermedad con apalutamida tomando estos datos con todas las reservas y limitaciones que pueden ofrecer estos estudios.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

La FDA aprobó el 7 de septiembre de 2019 apalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico en combinación con terapia de privacion androgénica

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN versión 1. 2020) (22) recomiendan para el CPHSm la administración de TDA combinada con apalutamida, abiraterona, docetaxel o enzalutamida todos ellos categoría 1

Las guías de la European Association of Urology (24) recomiendan como tratamiento en primera línea del CPHSm la TDA junto con docetaxel, apalutamida, enzalutamida o abiraterona

c. Guías SEOM

La guía SEOM más reciente fue actualizada en 2017 (25), momento en el que no se disponía de los datos de apalutamida en el tratamiento de CPHSm

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica:

a. Coste-oportunidad general

Los pacientes diagnosticados de CPHSm que reciban TDA sin combinación con apalutamida presentarán peor supervivencia global (HR para muerte 0,67) y peor supervivencia libre de progresión (HR para progresión radiológica o muerte 0,48)

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Apalutamida no conlleva un aumento significativo de efectos adversos G 3-4 o serios si bien un 8% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos (esto ocurrió en un 5,3% de los pacientes tratados con placebo). Por otro lado, 10 de los 525 pacientes tratados con apalutamida en el estudio TITAN fallecieron como consecuencia de un efecto adverso frente a 16 de los 527 pacientes que recibieron placebo .

c. **Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos**

Aunque no se preespecificaron hipótesis para ello, se evaluó la SG y la SLPr según el volumen de enfermedad. Así en los pacientes con enfermedad de alto volumen, la SG fue favorable para el brazo de apalutamida + TDA (HR 0,639; IC 95%: 0,457-0,865; p=0,0082), sin embargo, en los pacientes con enfermedad de bajo volumen, la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0,703; IC 95%: 0,415-1,191; p=0,1881). En cualquier caso, debe recordarse que los eventos de muerte y seguimiento de este estudio fueron inmaduros para SG. En cuanto a la otra variable coprimaria, la SLPr, fue favorable a la rama que incluía apalutamida tanto en pacientes de alto volumen (HR 0,429; IC 95%: 0,329-0,561); p< 0,0001) como en pacientes de bajo volumen (HR 0,530; IC 95%: 0,367-0,766; p=0,0006).

Si tenemos en cuenta el momento del desarrollo de la enfermedad metastásica, o bien al diagnóstico inicial o bien en la evolución de la enfermedad diagnosticada inicialmente como localizada, en ambos subgrupos, la SG fue favorable para la rama de apalutamida + TDA, con las limitaciones mencionadas anteriormente respecto al análisis de SG. La HR para los pacientes con M1 al diagnóstico fue de 0,707 (IC 95%: 0,522-0,959; p =0,0252) y para los pacientes con estadio M0 al diagnóstico fue de 0,325 (IC 95%: 0,112-0,943; p =0,0297). La SLPr también fue superior para la rama que incluía apalutamida en los dos subgrupos, la HR en los pacientes con estadio M1 fue de 0,483 (IC 95%: 0,381-0,613); p <0,0001)y en los pacientes con estadio M0 fue de 0,413 (IC 95%: 0,216-0,787; p =0,0056).

En este momento, no disponemos de comparaciones directas entre los diferentes tratamientos aprobados en este escenario y los resultados del estudio TITAN con apalutamida todavía son muy inmaduros y aunque el beneficio en SG parece superponible entre los distintos ensayos fase III llevados a cabo, no podemos sacar conclusiones robustas a cerca de la eficacia comparada entre ellos ya que los estudios tienen un diseño diferente, con diferentes definiciones de las variables principales y con pacientes con diferentes características.

Así pues, a la hora de seleccionar una terapia u otra en un paciente concreto, hemos de tener en cuenta: el mecanismo de acción de cada una de ellas, la vía de administración, el perfil de tolerancia, el impacto en la calidad de vida, la duración del tratamiento y la interacción con otros fármacos entre otros factores. La vía de administración oral puede representar una ventaja sobre la endovenosa, pero por el contrario, docetaxel tiene la ventaja de una duración más corta y menor posibilidad de interacciones con otros tratamientos recibidos por esta población de pacientes generalmente con comorbilidades asociadas. Sin embargo, el perfil de toxicidad diferente podría en un paciente concreto ayudar a la decisión del tratamiento. Así docetaxel produce toxicidad medular con riesgo de neutropenia febril, astenia, alopecia y neurotoxicidad , abiraterona se asocia con HTA, toxicidad hepática e hipocalemia y apalutamida presenta mayor riesgo de erupción cutánea, prurito, fracturas e hipotiroidismo.

En el estudio TITAN, la disminución del riesgo de muerte no difiere sustancialmente de acuerdo con el volumen de la enfermedad, y el beneficio en la SLPr se observa de forma consistente en todos los subgrupos analizados. Dado su perfil de toxicidad, su uso podría ser prioritario sobre otros tratamientos disponibles en el momento actual, en pacientes con contraindicaciones para tratamiento con docetaxel y con alto riesgo cardiovascular. En el resto de pacientes, actualmente no hay datos para elegir un fármaco u otro.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Apalutamida, ofrece una nueva terapia que combinada con TDA mejora la SG y la SLPr de los pacientes con CPHSm con un perfil de tolerancia muy favorable. Sin embargo, apalutamida no ha demostrado superioridad sobre otros fármacos para la misma indicación como son docetaxel o la combinación de abiraterona-prednisona. La aprobación de abiraterona-prednisona se ha considerado en España como una alternativa para pacientes no candidatos a recibir docetaxel de acuerdo con una valoración previa hecha por un oncólogo médico. Los resultados de este estudio tampoco permiten definir con claridad un subgrupo de pacientes en los que este fármaco aporte un beneficio innovador que le diferencie de las otras alternativas.

b. **Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente**

No se espera que la incorporación de apalutamida suponga un impacto para los cuidadores dado que es un tratamiento oral con un buen perfil de tolerancia y sin deterioro en la calidad de vida. En cuanto a la carga económica, pasará a ser 0 si esta indicación resulta financiada por el Sistema Nacional de Salud.

c. **Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.**

Al ser un fármaco oral manejado desde la consulta, el perfil de tolerancia y la naturaleza de los efectos adversos, no es probable que aumente la necesidad de recursos como la hospitalización o tratamientos de soporte.

d. **Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.**

Es difícil hacer una estimación exacta del número de pacientes candidatos a tratamiento con apalutamida+ TDA para CPHSm. En España según los datos de las cifras del cáncer publicadas por SEOM, en 2020 se estima que se diagnosticarán 35.126 casos nuevos de cáncer de próstata (1). Según un estudio que valora la incidencia y el perfil de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados en España en 2010 (26), el 3,8 % de los pacientes se diagnostican de entrada con enfermedad metastásica. Aproximadamente un 15-20 % de pacientes que debutan con enfermedad local recaerán a lo largo de la enfermedad. De forma aproximada (con bastante margen de error) podríamos estimar que en España al año unos 4000-4500 pacientes presentarán CPHSm. Un alto porcentaje de estos pacientes serán candidatos a recibir tratamiento con docetaxel + TDA y otro tanto por ciento recibirán tratamiento con abiraterona + TDA.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Sería ideal poder contar con los resultados de estudios que comparan “head to head” las distintas opciones de tratamiento para CPHSm y estudios de secuenciación de los

diferentes tratamientos. Necesitaríamos biomarcadores predictores de respuesta. Así mismo, sería interesante contar con estudios farmacoeconómicos entre los diferentes tratamientos aprobados en este escenario.

Por otro lado, y debido a las diferencias en coste de las diferentes alternativas, la financiación de abiraterona-prednisona en esta indicación, se consideró en España como una alternativa para pacientes no candidatos a recibir docetaxel de acuerdo con una valoración previa hecha en un Comité Multidisciplinar de tumores donde participe un oncólogo médico. En ausencia de datos definitivos de precio, y de estudios de coste efectividad, esta matización debería ser también considerada en el caso de apalutamida.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

Apalutamida en combinación con TDA en el estudio TITAN en CPHSm ha demostrado:

- Beneficio estadísticamente significativo en SLPr (objetivo coprimario) siendo ésta de 22,08 meses para la rama de placebo, y no habiéndose alcanzado la mediana para el brazo de apalutamida (HR 0,48; IC 95%: 0,39-0,60; p <0,0001).
- Beneficio estadísticamente significativo en SG (objetivo coprimario) con una mediana no alcanzada en ninguna de las ramas de tratamiento, tras una mediana de seguimiento de 22 meses (HR 0,67; IC 95%: 0,51-0,89; p = 0,0053)
- Un perfil de seguridad consistente con lo descrito en el estudio SPARTAN
- No producir un deterioro de la calidad de vida

Por lo tanto, apalutamida está indicada en pacientes con CPHSm en combinación con TDA pasando a ser una opción más de tratamiento para estos pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. (Acceso abril 2020).
2. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 1 de febrero de 2018;20(2):201-11

3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:737-746.
4. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol. 2018;36:1080-1087.
5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al; STAMPEDE investigators. 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;387:1163-1177.
6. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol. 2019;30:1992-2003.
7. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med. 2017;377:338-351.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017; 377:352-360.
9. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:686-700.
10. European Public Assessment Report (EPAR) de Erleada® (apalutamida). Procedimiento: EMEA/H/C/004452/II/0001. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf [Acceso abril 2020]
11. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al; TITAN Investigators. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381:13-24.
12. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 2018;378:1408–18.
13. Ficha técnica de Erleada® (apalutamida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf. [Acceso abril 2020].

14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al. ESMO Magnitude of clinical benefit scale version 1.1.Annals of Oncology 2017; 28:2340-66.
15. Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). J Clin Oncol. 2020;38(6_suppl 6):82-82.
16. Agarwal N, McQuarrie k, Bjartell A et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(11):1518-1530
17. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis (17) J Urol. 2020;203(4):751-759.
18. Di Nunno V, Santoni M, Mollica V et al. Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients. Clinical Drug Investigation 2020; 40: 211–226
19. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. 2020; 77, 3: 365–372
20. Wang L, Paller C, Hong H et al. Comparative effectiveness of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A parametric survival network meta-analysis of randomized controlled trials. Wang et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 5532) 10.1200/ JCO.2020.38.15_suppl.5532
21. Mori K, Kimura S, Parizi MK et al. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. 2019 Clinical Genitourinary Cancer,
22. Chi KN, Thomas S, Gormley M et al. Androgen Receptor Aberrations in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer Treated With Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy in TITAN Presentado en ESMO 2019 abstract 883P
23. Mohler JL, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. Prostate cancer, version 1.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020

24. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Disponible en : http://uroweb.org/guideline/prostatecancer. (Acceso abril 2020).
25. Cassinello, J., Arranz, J.Á., Piulats, J.M. *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). Clin Transl Oncol **20,** 57–68 (2018).
26. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al.25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012 Dec;110.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Honorarios por ponencias: Sanofi, Roche, Pfizer, BMS, Astellas, Astra Zéneca, Ipsen.
Consultor: BMS, Sanofi, Bayer, Pfizer, Roche, Ipsen.
Financiación reuniones y congresos: Roche, Pfizer, Sanofi

10. ANEXOS