

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.

IPT, 05/2021. V2

Fecha de publicación: 11 de octubre de 2021<sup>†</sup>

El cáncer de próstata (CP) es el segundo más frecuente entre los hombres en España. Se estima que durante el año 2018 se diagnosticaron unos 31.000 casos nuevos y se produjeron unas 6.000 defunciones como consecuencia del mismo (1). Sin embargo, el CP es uno de los que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%) (2). Esto se debe probablemente a que la mayoría de los pacientes se diagnostican mediante cribado por niveles de PSA (antígeno prostático específico, *prostate specific antigen*, por sus siglas en inglés) y en fases localizadas de la enfermedad (3), lo que hace necesaria la identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión para establecer un pronóstico y evitar el sobretratamiento. En Europa, se estima que el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) representa el 7% de todos los casos de cáncer de próstata (4).

Las guías clínicas europeas establecen que los pacientes con enfermedad localizada, sin metástasis detectables mediante las pruebas de imagen convencionales, tienen un riesgo alto de progresión si presentan un estadio TNM  $\geq$ T2c, una puntuación en la escala de Gleason 8-10 o un PSA  $>$ 20 ng/ml (5). El tratamiento recomendado para estos pacientes es radioterapia radical con deprivación androgénica o prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. En pacientes que rechazan tales tratamientos o que no pueden recibirlos, se recomienda espera en observación y tratamiento de deprivación androgénica (TDA) diferido. Sin embargo, ninguna de las formas de castración médica o quirúrgica elimina completamente la producción de andrógenos intratumorales (6), por lo que los pacientes pueden progresar presentando “resistencia a la castración”, definida como progresión bioquímica (aumento de los niveles de PSA) o progresión radiológica, a pesar de tener niveles de testosterona bajo castración  $<$  50 ng/dl o 1,7 nmol/l (1).

En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con niveles de PSA en aumento, se estima que la supervivencia libre de metástasis es de 31,5 meses y la supervivencia global de 45,3 meses (7). El desarrollo de metástasis está relacionado con los niveles basales de PSA y con el tiempo de duplicación del PSA (8–10).

La supervivencia libre de metástasis (SLM) se ha propuesto como un marcador subrogado para SG en pacientes con CP localizado (11).

Los nuevos tratamientos con antiandrogénicos de nueva generación (acetato de abiraterona, enzalutamida) han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con CPRC metastásico (CPRCm). Hasta la autorización de enzalutamida y apalutamida, no había disponible ningún tratamiento para pacientes con CPRC no metastásico.

Los aspectos físicos, y las posibles secuelas, influyen en la calidad de vida y en la manera en la que la persona va a afrontar la enfermedad y la supervivencia. De hecho, existen numerosos estudios que muestran que el diagnóstico de CP produce importantes problemas psicosociales (12). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (13).

## APALUTAMIDA (ERLEADA®)

Apalutamida está autorizada para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo.

La dosis recomendada de apalutamida es de 240 mg al día (cuatro comprimidos de 60 mg en una sola dosis diaria).

Durante el tratamiento con apalutamida se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

### Farmacología

Apalutamida es un inhibidor selectivo de los receptores androgénicos que se une directamente al dominio de unión del ligando del receptor androgénico, impidiendo así la traslocación nuclear del mismo, su unión al ADN y la transcripción mediada por el receptor. Apalutamida carece de actividad agonista sobre los receptores androgénicos. Apalutamida disminuye la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis, lo que le confiere una potente actividad antitumoral.

### Eficacia

La eficacia de apalutamida para el tratamiento del CPRCnm se ha evaluado en el ensayo de fase III ARN-509-003 (SPARTAN) (14). Este estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, comparado con placebo, incluyó a 1207 pacientes con CPRCnm, a pesar del tratamiento con TDA o castración quirúrgica, con testosterona sérica  $\leq$  50 ng/dl (1,73 nmol/l). Los pacientes incluidos debían tener alto riesgo de desarrollar metástasis, definido por presentar un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA)  $\leq$  10 meses.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con enfermedad metastásica distal confirmada o enfermedad local o regional sintomática. También fueron excluidos los pacientes con antecedentes de convulsiones o predisposición a padecerlas, así como aquellos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares (angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad tromboembólica venosa o arterial, arritmias ventriculares clínicamente significativas en los 6 meses previos a la aleatorización), y también aquellos que ya hubieran recibido previamente tratamiento con antiandrogénicos de segunda generación. Los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con un antagonista de receptores de andrógenos (bicalutamida, flutamida, nilutamida), debían presentar aumento de PSA tras 4 o más semanas de lavado.

Se asignó a los pacientes a recibir 240 mg de apalutamida al día (n=806) o placebo (n=401), si bien el tratamiento al brazo asignado se administró en 803 y 398 pacientes, respectivamente. Los pacientes continuaron en tratamiento hasta progresión definida por revisión central independiente enmascarada (RCIE) de las imágenes, iniciación de nuevo tratamiento, toxicidad o retirada del tratamiento. Se mantuvo el enmascaramiento para los resultados de PSA, que no se utilizaron para decidir el fin del tratamiento. Tras la progresión, los pacientes podían recibir según el criterio del investigador, tratamiento con acetato de abiraterona u otras opciones terapéuticas indicadas.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

Los pacientes se estratificaron según el tiempo de duplicación del PSA (<6 meses o ≥ 6 meses), el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no) y el estadio de la enfermedad localizada (N0 o N1). Las características basales y demográficas estuvieron equilibradas entre los dos brazos de tratamiento. La edad media fue de 74 años. La mayoría de los pacientes fueron de raza caucásica (66,3%), el 11,6% asiática y el 5,6% negra. La mayoría (77,4%) tenían un ECOG de 0 y un 22,6% de 1. El estadio de la enfermedad local fue de N0 68,9% y N1 15%, NX 16,1%. El 97,1% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa para el cáncer de próstata y el 73% había recibido tratamiento previo con un fármaco antagonista de receptores androgénicos como bicalutamida, flutamida o nilutamida.

La variable principal del estudio fue la SLM, definida como el tiempo entre la aleatorización y la evidencia radiográfica de metástasis confirmada por RCIE o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el tiempo hasta la aparición de metástasis, la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión sintomática, la supervivencia global (SG) y el tiempo hasta quimioterapia citotóxica. Las variables exploratorias de eficacia incluyeron la supervivencia libre de progresión secundaria (PFS2), tiempo hasta progresión del PSA, porcentaje de pacientes con respuesta a PSA y el efecto en la calidad de vida percibido por los pacientes evaluado mediante los cuestionarios FACT-P y EQ-5D. Apalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de metástasis distal o muerte frente a placebo (tabla 1 y figura 1). Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo edad, región geográfica, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, PSA basal, TD-PSA, ECOG basal y uso de fármacos dirigidos al hueso.

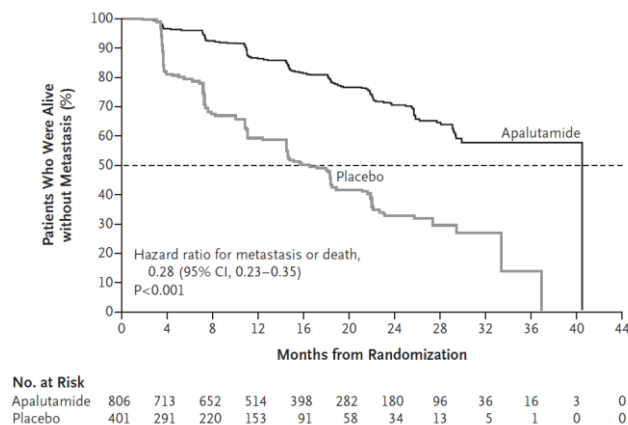
**Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia del estudio SPARTAN (análisis por intención de tratar)**

|  | Apalutamida<br>N = 806 | Placebo<br>N = 401   |
|--|------------------------|----------------------|
| <b>Variable principal</b>                            |                        |                      |
| <b>Supervivencia libre de metástasis</b>             |                        |                      |
| Número de eventos (%)                                | 184 (22,8)             | 194 (48,4)           |
| Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>             | 40,51 (NA-NA)          | 16,20 (14,59-18,40)  |
| Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>               | 0,28 (0,227-0,346)     |                      |
| Valor p <sup>3</sup>                                 | p < 0,0001             |                      |
| <b>Variables secundarias principales de eficacia</b> |                        |                      |
| <b>Tiempo hasta la aparición de metástasis</b>       |                        |                      |
| Número de eventos (%)                                | 175 (21,7)             | 191 (47,6)           |
| Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>             | 40,51 (NA-NA)          | 16,59 (14,59-18,46)  |
| Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>               | 0,271 (0,219-0,335)    |                      |
| Valor p <sup>3</sup>                                 | p < 0,0001             |                      |
| <b>Supervivencia libre de progresión</b>             |                        |                      |
| Número de eventos (%)                                | 200 (24,8)             | 204 (50,9)           |
| Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>             | 40,51 (NA-NA)          | 14,72 (14,49, 18,37) |
| Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>               | 0,291 (0,238-0,356)    |                      |
| Valor p <sup>3</sup>                                 | p < 0,0001             |                      |
| <b>Tiempo hasta la progresión sintomática</b>        |                        |                      |
| Número de eventos (%)                                | 64 (7,9)               | 63 (15,7)            |
| Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>             | NA (NA-NA)             | NA (36,83, NA)       |
| Hazard ratio (IC del 95%) <sup>1</sup>               | 0,447 (0,315-0,634)    |                      |
| Valor p <sup>3</sup>                                 | p > 0,0001             |                      |

NA = No alcanzado.

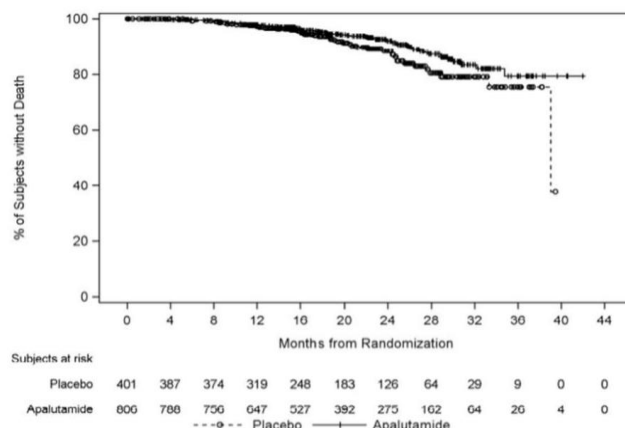
- Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- El HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del TD-PSA, el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso y presencia de enfermedad locorregional. El HR es relativo a placebo y favorece a apalutamida si es < 1.
- El valor p se basa en la prueba de rangos logarítmicos estratificada según el TD-PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses), el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no) y la presencia de enfermedad locorregional (N0, N1).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLM en el estudio SPARTAN (análisis por intención de tratar)**



En el brazo de apalutamida se registraron 62 muertes (7,7%), frente a 42 (10,5%) en el de placebo. La mediana de supervivencia no se había alcanzado en el grupo de apalutamida, mientras que fue de 39,03 meses (IC 95%: 39,03 – NA) en el de placebo. El análisis intermedio preespecificado, aún inmaduro, no obtuvo significación estadística (HR = 0,70; IC 95%: 0,47-1,04; p = 0,0742, figura 2).

**Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier de SG.**



No se han detectado diferencias significativas en el cambio observado desde el estado basal en la puntuación del cuestionario FACT-P.

El estudio de soporte ARN-509-001, de fase I/II, incluyó a pacientes con CPRC en progresión reclutados en varias cohortes según el estadio de la enfermedad, que recibieron tratamiento con apalutamida. La cohorte 1 incluyó a pacientes con CPRCnm, de los que hay datos de eficacia disponibles para 47 sujetos. Los pacientes incluidos debían tener enfermedad de alto riesgo, definida como TD-PSA ≤ 10 meses o PSA ≥ 8 ng/ml. El estudio constó de dos fases, una primera fase para evaluar la seguridad y una segunda fase en la que el objetivo principal del estudio fue la respuesta del PSA. La SLM fue un objetivo secundario. El tratamiento se mantuvo hasta documentar progresión (por PSA, radiográfica o clínica).

Los resultados del estudio mostraron que el tratamiento con apalutamida resultó en un descenso de PSA y los datos de SLM parecen apoyar la eficacia de apalutamida. Sin embargo, es importante destacar que las características basales de los pacientes

de la cohorte 1 del estudio de fase II difieren de las del estudio SPARTAN. Los sujetos de la cohorte 1 tenían mayor edad media, estadio del tumor más avanzado al inicio del ensayo y mayor puntuación de Gleason. Los resultados de eficacia parecen apoyar los del pivotal, pero debido a diferencias en los criterios de selección de los pacientes, características basales, objetivos del estudio, definición de las variables y diseño, la comparación directa entre los dos estudios no es posible.

### Seguridad

El perfil de seguridad de apalutamida en pacientes con CPRCnm ha sido evaluado en el estudio de fase III SPARTAN (n=1201) y en dos estudios más pequeños que incluyeron pacientes con CPRC metastásico y no metastásico (el estudio de fase I/II ARN-509-001 [n=100] y el de fase Ib 5602192PCR1019 [n=45]).

La mediana de duración del tratamiento en el estudio SPARTAN fue de 16,92 meses en el brazo de apalutamida y de 11,17 meses en el de placebo. En general, la incidencia de efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento fue mayor en el brazo de apalutamida que en el de placebo (70,4% vs 54,3%). Tras ajustar por tiempo de exposición, (nº de eventos por 100 pacientes-año), los efectos adversos más frecuentes en el brazo de apalutamida frente a placebo fueron fatiga (32,3% vs 27,2%), artralgia (14,7% vs. 8,0%) y pérdida de peso (18,3% vs. 10,5%). Otros EA menos comunes, pero más frecuentes en el brazo de apalutamida fueron exantema (12,0% vs. 4,6%), prurito (5,6% vs. 1,5%), hipercolesterolemia (4,6% vs. 1,7%) e hipertrigliceridemia (3,4% vs. 1,0%).

Los EA de grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo de apalutamida que en el de placebo (45,1% vs. 34,2%). Los EA de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento también fueron más frecuentes en el grupo de apalutamida que en el de placebo (14,07% vs 4,3%). Tras ajustar según tiempo de exposición al tratamiento, se observó que el grupo de apalutamida presentó con más frecuencia exantema, síncope, caídas y pérdida de peso. La proporción de EA graves fue similar (25,4% apalutamida vs 23,4% placebo). Se consideraron relacionados con el tratamiento un 3,9% y 1,5%, respectivamente. Hubo 10 casos de muerte relacionada con EAs (3 de causa cardíaca, 3 de causa infecciosa y 4 por otras causas), de los que solo uno se consideró relacionado con el tratamiento (IAM en paciente con antecedentes de la misma patología).

En el estudio pivotal la incidencia de hipertensión fue mayor (24,8%) que en los estudios de fase I/II y Ib (8% y 2,2%). Sin embargo, la incidencia de hipertensión fue similar en ambos brazos del ensayo pivotal y por tanto la presencia de hipertensión no se relacionó con el tratamiento con apalutamida en este estudio. Los pacientes con hipertensión no controlada se excluyeron del estudio.

Los EA de especial interés identificados para apalutamida incluyen eventos cutáneos (23,8%), caídas (16%), fracturas (12%), convulsiones (0,2%) e hipotiroidismo (8,1%). Los efectos adversos cutáneos fueron los más frecuentes, y se resolvieron tras tratamiento con fármacos habitualmente empleados para los mismos.

La incidencia de caídas (13,6% vs. 10,0% tras ajustar por tiempo de exposición) y la de fracturas (12% vs. 6,5%) fueron mayores en el grupo de apalutamida. La incidencia de fracturas parece estar relacionada con el tiempo de tratamiento, ya que es mayor tras 1 año de tratamiento. Aproximadamente la mitad (40%) de los pacientes con fractura sufrieron una caída en los 7 días previos a la misma en ambos brazos de tratamiento.

Los pacientes con historial de convulsiones o enfermedad predisponente habían sido previamente excluidos del estudio. Se comunicaron 2 casos de convulsiones, ambos en el brazo de apalutamida del ensayo pivotal. Solo uno de los eventos se consideró relacionado con el tratamiento.

Se detectó hipotiroidismo en 8,1% de los pacientes del brazo de apalutamida y en 2,0% de los pacientes del grupo control. La incidencia fue mayor en los que ya estaban en tratamiento de sustitución tiroidea al inicio del tratamiento.

Los efectos secundarios fueron más frecuentes en pacientes mayores de 75 años. Los datos en insuficiencia hepática son limitados, ya que tan solo 2 pacientes expuestos a apalutamida presentaban insuficiencia hepática moderada. Según los estudios farmacocinéticos no parece que la insuficiencia hepática leve-moderada afecte al perfil de seguridad. Los EA de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes de raza asiática (18,5%) o negra (20,8%) con respecto a los observados en pacientes de raza caucásica (12,8%). Además, los EA relacionados con la suspensión del tratamiento fueron más comunes en los pacientes de raza negra. Sin embargo, puesto que el número de pacientes de raza negra fue pequeño (n=48; 11,6%), es difícil concluir que estas diferencias se deben al tratamiento con apalutamida.

Los abandonos de tratamiento por EAs relacionados con el fármaco fueron bajos (11% vs 7,0%). Las causas más frecuentes de abandonos en el brazo de apalutamida fueron exantema (2,4% vs. 0%) y fatiga (1,0% vs. 0,3%). Las reducciones de dosis fueron de 9,6% en el grupo de apalutamida y 1,8% en el de placebo. La causa más frecuente de reducción de dosis en el grupo de apalutamida fue el exantema (2,7% vs. 0,3%). Las interrupciones de tratamiento fueron necesarias en un 30% de pacientes del grupo de apalutamida frente a un 18% en el de placebo, y la causa más frecuente en el grupo de apalutamida fue también el exantema (6,8% vs. 1,3%), diarrea (2,4% vs. 1,3%), fatiga (2,2% vs. 1,5%) e hipertensión (1,2% vs. 0,8%).

### DISCUSIÓN

En la última década se han aprobado varios tratamientos para el CPRC metastásico con antiandrógenos de nueva generación (acetato de abiraterona, enzalutamida), basándose en estudios que demostraron un aumento de la SG (15-20), lo cual ha llevado a la investigación de la utilidad de apalutamida en el contexto de la enfermedad no metastásica de alto riesgo. Actualmente, el tratamiento de los pacientes con recidiva bioquímica sin metástasis aún detectables por pruebas de imagen tras el tratamiento radical del CP localizado es la TDA (5,21, 22).

A pesar del tratamiento con TDA, algunos pacientes presentarán niveles de PSA en aumento. Se ha investigado la relación de la cinética del PSA y el pronóstico de la enfermedad, y se ha propuesto el tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) como marcador de riesgo para identificar a un subgrupo de pacientes con CPRCnm con mayor riesgo de progresar a enfermedad metastásica y muerte. Dado que el pronóstico vital de los pacientes con CPRC empeora notablemente una vez se desarrollan metástasis, los esfuerzos se dirigen actualmente hacia la identificación de aquellos pacientes en alto riesgo de desarrollar metástasis que pudieran beneficiarse de un tratamiento que retrase la aparición de las mismas.

La comprobación de la ausencia de metástasis requiere un estudio radiológico completo y estricto, descartando su presencia tanto a nivel óseo como visceral. La resistencia a la castración, debe verificarse con los incrementos correspondientes de PSA junto a una testosterona sérica < 50 ng/dl o progresión radiológica (24). En el estudio SPARTAN, la mayoría de los pacientes (73%) habían recibido antiandrógenos de primera generación como bicalutamida, flutamida o nilutamida como parte de la TDA, para conseguir reducir la testosterona a niveles de castración. En caso de pacientes tratados con dichos antiandrógenos, deben retirarse durante al menos 4 semanas para verificar el mantenimiento de niveles aumentados de PSA.



En los pacientes con CPRCnm los resultados maduros en términos de supervivencia global pueden requerir un seguimiento prolongado durante muchos años, y se ha propuesto la SLM como una variable subrogada de la SG. Esta propuesta se basa fundamentalmente en los resultados de un metaanálisis de diferentes ensayos clínicos que mostró una fuerte correlación entre la SLM y la SG en pacientes con cáncer de próstata localizado (10). Sin embargo, hay que tener en cuenta diversas limitaciones de este estudio relacionadas con el desconocimiento de cuáles fueron los métodos utilizados para la confirmación diagnóstica de las metástasis, con el perfil de los pacientes incluidos que fue algo distinto del de los incluidos en los ensayos clínicos de fase 3 para CPRCnm, y con la existencia de tratamientos posteriores, ya que no se tuvo en cuenta la mejoría del pronóstico vital de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con nuevas terapias y distintos mecanismos de acción. Por otra parte, todavía no se ha establecido cuál es la magnitud de la mejoría de la SLM que se asocia con una mejora proporcional y predecible de la SG. Por tanto, aunque la SLM puede ser una variable adecuada para determinar la eficacia de los tratamientos en los pacientes con CPRCnm de alto riesgo, es necesaria una valoración posterior de la SG para confirmar y cuantificar la magnitud del beneficio.

Cuando los niveles de PSA siguen en aumento a pesar de la castración química o quirúrgica, no hay otro tratamiento indicado en ausencia de metástasis, por lo que en este escenario, hasta el momento podía considerarse el tratamiento con una segunda línea de terapia hormonal. Con la mejora de las técnicas de imagen, es probable que en el futuro que se identifiquen metástasis más precozmente en pacientes con progresión bioquímica.

Anteriores esfuerzos para prevenir el desarrollo de metástasis, en particular de metástasis óseas, han sido infructuosos. En 2013, un informe provisional del CHMP consideró que la indicación del anticuerpo monoclonal denosumab para retrasar la aparición de metástasis óseas en pacientes con CPRC de alto riesgo, debido al limitado beneficio del tratamiento no compensaba los conocidos riesgos del tratamiento (23) y el titular de la autorización retiró la solicitud.

Dos antiandrógenos de nueva generación (enzalutamida y apalutamida) con mecanismos de acción similares han sido autorizados para el tratamiento de pacientes con CPRCnm de alto riesgo. Enzalutamida se encuentra comercializada en Europa desde 2013 por la indicación en CPRCm.

En la indicación de CPRCnm, ambos estudios (PROSPER y SPARTAN) incluyeron pacientes en alto riesgo de progresión según TD-PSA y la variable principal fue la SLM, si bien la variable principal del estudio de enzalutamida es, en realidad, una SLP, y el estudio de apalutamida incluye como variable secundaria la SLP.

Tanto apalutamida como enzalutamida han demostrado en sus respectivos estudios de fase 3 una reducción significativa del riesgo de metástasis o progresión, retrasando la aparición de las mismas. En estudio de fase III SPARTAN (25) apalutamida demostró una mejoría en la mediana de SLM de 40,51 (NA-NA) meses frente a 16,20 (14,59-18,46) meses en el grupo placebo (HR 0,28, IC 95% 0,227-0,346). En el estudio PROSPER (26), la mediana de SLM en el grupo de enzalutamida fue de 36,6 (33,1-NA) meses, frente a 14,7 (14,2-15,0) meses en el grupo placebo (HR 0,29, IC 95% 0,24-0,35). Las variables secundarias principales de eficacia fueron diferentes en ambos estudios. En el estudio SPARTAN se evaluaron el tiempo hasta la aparición de metástasis, la SLP y el tiempo hasta la progresión sintomática, el tiempo hasta el inicio de quimioterapia citotóxica y la supervivencia libre de progresión secundaria (PFS2), mientras que en el estudio PROSPER se evaluaron el tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica. En todos los casos la diferencia fue

estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención excepto en el caso de tiempo hasta el inicio de quimioterapia citotóxica. La SLP del estudio de apalutamida (variable secundaria definida de forma comparable a la variable principal del estudio de enzalutamida) obtuvo un HR de 0,29 (0,24-0,36).

Los resultados de SG para enzalutamida y apalutamida, si bien son aún inmaduros, no sugieren por el momento diferencias significativas. En el caso de apalutamida la HR de SG fue 0,7 (IC 95%: 0,47-1,04) y con enzalutamida en el segundo análisis intermedio fue de 0,83 (IC 95%: 0,65-1,06). Cabe señalar que los ensayos SPARTAN y PROSPER fueron diseñados con poder estadístico para mostrar diferencias en SG.

Pese a la ausencia de datos maduros en SG, que requeriría un tiempo de observación muy prolongado en estos pacientes, debido a que aún se encuentran en un estadio temprano, el beneficio observado en SLM/SLP con ambos fármacos se puede considerar relevante para la práctica clínica. Análisis posteriores de SG deberán permitir confirmar y cuantificar el potencial beneficio en supervivencia de iniciar de forma temprana tratamiento con estos antiandrógenos en la estrategia actual de control de la enfermedad.

No se han realizado estudios que comparen directamente enzalutamida y apalutamida en el tratamiento de pacientes con CPRCnm. El grupo control de ambos estudios fue placebo. Los datos de eficacia disponibles no permiten considerar superioridad de un fármaco sobre otro en eficacia.

El perfil demográfico y las características basales de los pacientes de ambos estudios fueron similares, con algunas diferencias. Tanto en el estudio PROSPER de enzalutamida como en el SPARTAN de apalutamida se identificaron efectos adversos cardiovasculares, sin embargo, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular importante fueron excluidos de los estudios, aunque los criterios de exclusión no fueron iguales. Los criterios de inclusión y exclusión en relación con el riesgo de presentar convulsiones fueron similares en ambos estudios y el riesgo observado durante los mismos fue bajo.

En general, ambos fármacos parecen ser bien tolerados y tienen un perfil de seguridad similar. Entre los efectos adversos más comunes con enzalutamida se encuentran la fatiga, disminución del apetito e hipertensión. Otros EAs frecuentes fueron el riesgo de caídas, las fracturas y síncope. Los EA grado 3-4 relacionados con enzalutamida fueron hipertensión, fatiga, síncope, caídas y astenia. El mayor riesgo de caídas y fracturas podría estar relacionado con la exposición previa prolongada a tratamientos hormonales en estos pacientes. Los EA de especial interés más frecuentes con enzalutamida fueron las convulsiones, los trastornos cardiovasculares, deterioro cognitivo, fatiga y astenia, otros EA de interés identificados durante el estudio pivotal fueron el riesgo de caídas, las fracturas y síncope. Durante la postcomercialización de enzalutamida se han descrito eventos de mialgias, espasmos musculares, debilidad muscular y dolor de espalda.

Los efectos adversos más frecuentes con apalutamida en el estudio pivotal fueron fatiga, artralgia y pérdida de peso, otros EA frecuentes fueron exantema, prurito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo. Los EA grado 3-4 relacionados con apalutamida fueron exantema, síncope, caídas y pérdida de peso y los EA de especial interés con apalutamida incluyen eventos cutáneos, caídas, fracturas, convulsiones e hipotiroidismo.

En el estudio SPARTAN se evaluó la función tiroidea mediante controles de TSH cada 4 meses, sin embargo, en el estudio pivotal de enzalutamida en la indicación evaluada no se realizaron estos controles, por lo que la aparición de este efecto secundario no podría descartarse.

La población diana de este tratamiento es asintomática para la enfermedad, por lo que es importante valorar que no se ha detectado deterioro de la calidad de vida en los pacientes tratados.

Existe incertidumbre sobre la estrategia terapéutica en líneas de tratamiento posteriores tras el uso de enzalutamida o apalutamida.

## CONCLUSIÓN

Apalutamida aumenta la supervivencia libre de metástasis/progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, con valores de HR 0,28 (IC 95%: 0,23-0,34). Apalutamida está aprobada en pacientes con un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 10$  meses, sin que por el momento, y tras más de tres años de seguimiento, se disponga de datos maduros de SG.

Apalutamida parece bien tolerado en la mayoría de los pacientes, si bien se ha puesto de manifiesto un incremento en el riesgo de convulsiones, hipertensión, eventos cardiovasculares, exantema, caídas y fracturas.

Apalutamida se puede considerar una alternativa terapéutica a enzalutamida en pacientes con CPRCnm de alto riesgo de metástasis (duplicación del PSA  $\leq 10$  meses), con datos de eficacia y seguridad similares, si bien, será necesario consolidar el valor de este beneficio terapéutico con datos maduros de supervivencia global, cuando estén disponibles. En el estudio SPARTAN, la mayoría de los pacientes (73%) habían recibido antiandrógenos de primera generación como bicalutamida, flutamida o nilutamida como parte de la TDA, para conseguir reducir la testosterona a niveles de castración.

El beneficio del tratamiento debe balancearse con los posibles riesgos del mismo, especialmente en pacientes frágiles complejos (de edad avanzada y con alta carga de comorbilidades). En pacientes con antecedentes relevantes de patología cardiovascular, convulsiones, o hipertensión significativa y no controlada, se desaconseja su uso.

El tratamiento puede mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Erleada® (apalutamida) para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración de alto riesgo no metastásico conforme a los siguientes criterios clínicos que deben cumplir los pacientes para su utilización:

- Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSDAT) < 6 meses)
- Niveles de PSA  $\geq 2$  ng/ml, con niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dl o 1,7 nmol/l durante el tratamiento con agonista o antagonista LHRH o tras orquectomía bilateral.
- Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico con las mejores pruebas de detección disponibles.
- Buen estado funcional (ECOG 0-1)
- Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles.
- Análisis de las comorbilidades del paciente
- Consideración de la medicación concomitante

Enzalutamida, apalutamida y darolutamida no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos.

La elección entre apalutamida y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

## REFERENCIAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de próstata. [Internet]. [citado 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata>
2. 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. 1 de febrero de 2018;20(2):201-11.
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. 19 de septiembre de 2012;110(11b):E701-6.
4. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). JCO 31, e16052-e16052.
5. Parker C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gillessen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Heidenreich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 de septiembre de 2015;26(suppl\_5):v69-77.
6. Wadosky KM, Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Oncotarget. 27 de septiembre de 2016;7(39):64447-70.
7. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M, et al. Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer—A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data. Eur Urol Focus (2018), <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.03.010>
8. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Billhartz DL, et al. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol. 1 de mayo de 2005;23(13):2918-25.
9. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. J Clin Oncol. 20 de octubre de 2013;31(30):3800-6.
10. Nguyen T, Boldt RG, Rodrigues G. Prognostic Factors for Prostate Cancer Endpoints Following Biochemical Failure: A Review of the Literature. Cureus. enero de 2015;7(1):e238.
11. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 10 de agosto de 2017;35(27):3097-104.
- Oraí Tabernero N, Sánchez Fuentes M, Ossola Lentati G, Velez E, Cervas FJ, del Pino N. Eficacia de las intervenciones psicológicas en hombres con cáncer de próstata. Psicooncología. Vol. 10, Núm. 2-3, 2013, pp. 339-351. ISSN: 1696-7240 – DOI: 10.5209/rev\_PSIC.2013.v10.n2-3.43454.
13. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
14. Erleada: Pending EC decision [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [citado 19 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada>
15. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-



resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* octubre de 2012;13(10):983-92.

16. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* febrero de 2015;16(2):152-60.
17. 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.* 27 de julio de 2017;377(4):352-60.
18. 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.* 27 de julio de 2017;377(4):338-51.
19. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 de septiembre de 2012;367(13):1187-97.
20. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* febrero de 2016;17(2):153-63.
21. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp.* octubre de 2011;35(9):501-14.
22. Cassinello J, Arranz JÁ, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 1 de enero de 2018;20(1):57-68.
23. Xgeva | European Medicines Agency [Internet]. [citado 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>.
24. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, M. De Santis M, et al. EAU - ESTRO – ESUR -SIOG Guidelines on prostate Cancer. EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>, y <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf>
25. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 8 de febrero de 2018;378(15):1408-18.
26. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 de junio de 2018;378(26):2465-74.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comunidad Autónoma de Murcia**

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Urología, el Grupo Español de Oncología Genitourinaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza Global de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.