

Apalutamida (Erleada®), darolutamida (Nubeqa®) y enzalutamida (Xtandi®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo

Fase del documento	Informe CAFCYL aprobado	Fecha de aprobación	29/09/2021
		Fecha de publicación	20/10/2021

Principio activo	Apalutamida	Darolutamida	Enzalutamida
Nombre comercial	Erleada®	Nubeqa®	Xtandi®
Laboratorios	Janssen Cilag	Bayer Hispania	Astellas Pharma
CN – Presentación (PVL financiado)	CN 724602 - 112 comp. recubiertos con película de 60 mg (1.820 €)	CN 728305 - 112 comp. recubiertos con película de 300 mg (1.820 €)	CN 719453 - 112 comp. recubiertos con película de 40 mg (1.820 €)
Grupo terapéutico	L02BX-Otros antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas.		
Condiciones de prescripción y dispensación	Con receta médica. Diagnóstico hospitalario sin cupón precinto. Dispensación hospitalaria.		

Indicación autorizada motivo del informe

Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo.

Indicación financiada motivo del informe (Nomenclátor febrero 2021 y septiembre 2021)

El tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo conforme a los siguientes criterios clínicos que deben cumplir los pacientes para su utilización:

- Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (TD-PSA) < 6 meses).
- Niveles de PSA ≥ 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.

Documento complementario a los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y a las fichas técnicas de estos productos:

[IPT apalutamida](#)

[Ficha técnica apalutamida](#)

[IPT darolutamida](#)

[Ficha técnica darolutamida](#)

[IPT enzalutamida](#)

[Ficha técnica enzalutamida](#)

La información contenida en este informe está actualizada a la fecha de aprobación del mismo por la CAFCYL. Posteriormente pueden aparecer nuevas evidencias no recogidas en este documento.

1. Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el segundo tumor maligno más frecuente entre los hombres en España. Sin embargo, es uno de los que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%). La mayoría de los pacientes presentan enfermedad localizada (95-97%) en el momento del diagnóstico, lo que permite un alto porcentaje de curaciones tras tratamiento radical con cirugía o radioterapia.

Dentro de la enfermedad localizada, sin metástasis, se considera que tienen un riesgo alto de progresión los pacientes que presentan un estadio TNM \geq T2c, una puntuación en la escala de Gleason 8-10 o un PSA >20 ng/ml (antígeno prostático específico, prostate specific antigen, por sus siglas en inglés). En estos casos, el tratamiento recomendado es la terapia de deprivación androgénica (TDA) + radioterapia radical o prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica.

Con el tiempo, la enfermedad puede progresar y aparecer “resistencia a la castración”, definida como progresión bioquímica (aumento de los niveles de PSA) o progresión radiológica con niveles de testosterona <50 ng/dL o 1,7 nmol/L.

En los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) se estima que la supervivencia libre de metástasis es de 31,5 meses y la supervivencia global de 45,3 meses. El desarrollo de metástasis y el incremento de la mortalidad están relacionados con niveles basales de PSA y con el tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA). Se consideran pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis los que presentan TD-PSA \leq 10 meses y altos niveles de PSA.

En CPRCnm se debe continuar administrando la TDA con un agonista o antagonista LHRH para mantener niveles de testosterona <50 ng/dL. Las opciones utilizadas en segunda línea basadas en antiandrogénos de primera generación, ketoconazol, corticoesteroides, dietilestilbestrol u otros estrógenos, no han demostrado aumentar la supervivencia en los estudios realizados. Las nuevas opciones de tratamiento en CPRCnm de alto riesgo incluyen los antiandrógenos de segunda generación: enzalutamida, apalutamida y darolutamida, inhibidores potentes de los receptores androgénicos que actúan en varios niveles de la vía de señalización del receptor androgénico.

Las guías más actualizadas recomiendan iniciar apalutamida, darolutamida o enzalutamida en pacientes sin metástasis con resistencia a la castración y alto riesgo de progresión¹⁻³. Las últimas guías NCCN (**Imagen 1**) y la de la Asociación Europea de Urología (2021)² recomiendan la utilización de apalutamida, darolutamida y enzalutamida si el tiempo de duplicación de PSA no supera los 10 meses. En el caso de que este aumento se produzca a una velocidad menor (en más de 10 meses) la actitud es observar o utilizar otros tratamientos hormonales.

En el Sistema Nacional de Salud, la financiación de apalutamida, darolutamida y enzalutamida para el tratamiento del CPRCnm está restringida a un tiempo de duplicación de PSA < 6 meses.

Esta nueva indicación de los antiandrógenos de segunda generación supondrá un inicio más temprano de estos fármacos y un cambio sustancial en el abordaje del CPRC, puesto que en fases posteriores, tras la progresión de la enfermedad, se tendrá que utilizar quimioterapia con docetaxel, ya que se ha visto que existe resistencia cruzada y se reduce su eficacia si han sido utilizados previamente⁴⁻⁵.

En este sentido, actualmente se desconoce cuál es la mejor estrategia de tratamiento, si introducir de forma temprana los antiandrógenos de segunda generación o esperar a fases más avanzadas. Hay que tener en cuenta que se trata de tratamientos prolongados, que llevan asociados efectos adversos así como un impacto económico importante.

2. Eficacia

- La eficacia de apalutamida, darolutamida y enzalutamida para el tratamiento del CPRCnm ha sido comparada en tres estudios pivotaes fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (estudios SPARTAN⁶, ARAMIS⁷ y PROSPER⁸, respectivamente). Los pacientes del grupo de tratamiento recibieron TDA junto a un antiandrógeno de segunda generación y los del grupo placebo TDA en monoterapia (Tabla 1).
- En los tres estudios, los pacientes incluidos debían tener alto riesgo de desarrollar metástasis, definido por presentar TD-PSA \leq 10 meses y ausencia de metástasis confirmada. Se excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares relevantes, con historial de convulsiones (apalutamida y enzalutamida) y que habían recibido tratamiento previo con antiandrógenos de segunda generación, entre otros. La aleatorización en los tres estudios se estratificó por el tiempo de duplicación del PSA (\leq 6 meses o $>$ 6 meses para apalutamida y darolutamida; $<$ 6 meses o \geq 6 meses para enzalutamida) y el uso de fármacos moduladores óseos (sí o no). En el caso de apalutamida, los pacientes también fueron estratificados por el estadio de la enfermedad localizada (NO o N1).
- La variable principal fue la supervivencia libre de metástasis (SLM), definida como tiempo desde la aleatorización hasta la confirmación de evidencia de metástasis a distancia o muerte por cualquier causa (apalutamida y darolutamida). La variable principal en el estudio de enzalutamida también fue denominada SLM, pero su definición no especifica que la progresión sea a distancia, por lo que esta variable podría considerarse como supervivencia libre de progresión (SLP). La SG fue variable secundaria así como el tiempo hasta la progresión sintomática, tiempo hasta el primer evento sintomático esquelético, tiempo hasta el inicio de quimioterapia, etc.
- Apalutamida, darolutamida y enzalutamida han demostrado beneficio respecto a placebo tanto en las variables primarias como en las secundarias (Tabla 2).
 - ✓ Las diferencias obtenidas respecto a placebo en la SLM fueron de 22-24 meses. Las medianas de la SLM alcanzadas en el estudio SPARTAN (apalutamida) han sido 40,5 vs 16,2 meses con un HR de 0,28 (IC95%: 0,23-0,35); en el ARAMIS (darolutamida) de 40,4 vs 18,4 meses con un HR de 0,41 (IC95%: 0,34-0,50) y en el PROSPER (enzalutamida) de 36,6 vs 14,7 meses con un HR de 0,29 (IC95%: 0,24-0,35), datos procedentes del primer análisis de cada ensayo.
 - ✓ Respecto a la SG, la apertura del ciego y el posterior cruce de pacientes del grupo placebo a los brazos de las combinaciones hace difícil estimar la magnitud del efecto en los análisis finales. Se dispone de datos maduros publicados para enzalutamida y apalutamida, pero todavía no están disponibles para darolutamida. La mediana de SG fue de 74 meses con apalutamida y de 60 con placebo (HR=0,78; IC95% 0,64-0,96)⁹ y de 67 meses con enzalutamida y de 56 con placebo (HR=0,73; IC95% 0,61-0,89)⁸.
 - ✓ En cuanto al análisis de los subgrupos, se observó que el resultado en la variable principal (SLM) fue favorable al tratamiento con apalutamida, darolutamida y enzalutamida en todos los subgrupos preespecificados en los ensayos.
- No se dispone de comparaciones directas entre los tres antiandrógenos en el tratamiento de pacientes con CPRCnm. Se han publicado varias comparaciones indirectas realizadas con los tres estudios pivotaes¹⁰⁻¹⁴, que no consideran que la definición de la variable SLM del estudio PROSPER sea distinta a la de los estudios SPARTAN y ARAMIS. En cuanto a la SLM, los resultados son inconsistentes respecto a darolutamida (en algunos análisis resulta inferior a apalutamida y a enzalutamida, mientras que en otros no se han observado diferencias entre los tres).
- Respecto a la SG (variable secundaria), no se han visto diferencias entre ellos, si bien en el estudio *Mori et al.*¹³ tampoco se han observado diferencias significativas respecto a placebo. Estos análisis se han realizado con datos de SG inmaduros, medidos en diferentes momentos de seguimiento, por lo que no es posible sacar conclusiones.
- Se considera que existe un “efecto de clase” en estos tres inhibidores competitivos del receptor androgénico y, por el momento, no hay evidencia que permita establecer si hay diferencias de eficacia entre ellos.

3. Seguridad

Los efectos adversos frecuentes comunes a los tres fármacos son: fatiga, hipertensión y rash. Apalutamida y enzalutamida se han asociado con mayor riesgo de caídas, fracturas, convulsiones y diarreas. Enzalutamida se ha asociado con mayor toxicidad cardiovascular.

A continuación, se describe la toxicidad registrada en los pacientes de los ensayos pivotaes de apalutamida, darolutamida y enzalutamida para la indicación analizada (**Tabla 3**).

Apalutamida

Se registraron efectos adversos grado ≥ 3 en el 45% de los pacientes con apalutamida vs. el 34% en el grupo control. Discontinuaron tratamiento por toxicidad un 11% de los pacientes con apalutamida y un 7% de los pacientes del control. Con apalutamida se registró un 1,2% de muertes no relacionadas con la enfermedad frente al 0,3% en el grupo control.

Los efectos adversos de cualquier grado más frecuentes fueron: fatiga (30% vs. 21%; grado ≥ 3 : 1% vs. 0%), hipertensión (25% vs. 20%, grado ≥ 3 : 14% vs. 12%), rash (24% vs. 6%, grado ≥ 3 : 5% vs. 0%), diarrea (20% vs. 15%, grado ≥ 3 del 1% en ambos grupos), náuseas (18% vs. 16%), pérdida de peso (16% vs. 6%; grado ≥ 3 : 1% vs. 0%), artralgias (16% vs. 8%), caídas (17% vs. 10%), fracturas (12% vs. 7% grado ≥ 3 : 3% vs. 1%) e hipotiroidismo (8,1% vs. 2,0%).

Darolutamida

Se registraron efectos adversos grado ≥ 3 en el 25% de los pacientes con darolutamida vs. el 20% en el grupo control. La tasa de abandono de tratamiento por toxicidad fue similar en ambos grupos (9%). Se registró un 4% de muertes por efectos adversos en el brazo de darolutamida frente a un 3% en el de control, de las que una en el grupo de tratamiento y dos en el de control fueron relacionadas con el esquema recibido.

La fatiga fue el efecto adverso de cualquier grado más frecuente, registrado en un 12% de los pacientes vs. 9% con placebo; grado ≥ 3 del 0% vs. 1%. Además se produjo hipertensión en un 7% de los pacientes (3% grado ≥ 3) en el grupo de darolutamida frente a un 5% en el control (2% grado ≥ 3).

Enzalutamida

Se registraron efectos adversos grado ≥ 3 en el 31% de los pacientes con enzalutamida vs. el 23% de los pacientes del grupo control. Discontinuaron tratamiento por toxicidad un 9% de los pacientes con enzalutamida y un 6% del control. Se registraron un 3% de muertes no relacionadas con la enfermedad con enzalutamida frente a un 1% para el control, entre las que cabe destacar 11 (1%) vs. 1 (<1%) por eventos cardiovasculares.

Los efectos adversos de cualquier grado más frecuentes fueron: fatiga (33% vs. 14%; grado ≥ 3 : 3% vs. 1%), sofocos (13% vs. 8%), hipertensión (12% vs. 5%, grado ≥ 3 : 5% vs. 2%), caídas (11% vs. 4%), náuseas (11% vs. 9%), diarrea (10% en ambos grupos), artralgias (10% vs. 4%) y disminución del apetito (10% vs. 4%). Además, se registraron un 5% de efectos adversos cardiovasculares (4% grado ≥ 3) en el grupo de enzalutamida frente a un 3% en el de control (2% grado ≥ 3).

Las comparaciones indirectas llevadas a cabo indican que la administración de los nuevos antiandrógenos aumenta el riesgo de muerte relacionado con el tratamiento, de efectos adversos de tipo cardiovascular, de fracturas graves y de caídas¹⁰⁻¹⁴. Algunas de estas comparaciones atribuyen a darolutamida mejor perfil de seguridad¹³. En el estudio SPARTAN se observó hipotiroidismo en el 8% de los pacientes tratados con apalutamida, en el estudio ARAMIS en el 2% de los tratados con darolutamida y en el estudio PROPER no se evaluó la función tiroidea, por lo que la aparición de este efecto secundario no puede descartarse para enzalutamida.

En los estudios de calidad de vida no se han detectado diferencias relevantes entre los pacientes tratados con los nuevos antiandrógenos y los tratados con placebo.

4. Conveniencia

Apalutamida y enzalutamida se administran una vez al día con o sin alimentos. La dosis autorizada de apalutamida es de 240 mg/día (4 comprimidos de 60 mg) y la de enzalutamida de 160 mg/día (cuatro cápsulas de 40 mg).

Darolutamida se administra dos veces al día con alimentos. La dosis autorizada es de 1200 mg/día (dos comprimidos de 300 mg cada 12 h).

Los tres deben mantenerse hasta progresión clínica o radiológica o toxicidad inaceptable y se administran junto a un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Interacciones:

Posible efecto sobre otros medicamentos.

- Apalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y el CYP2C19 y débil del CYP2C9. Se recomienda evitar el uso concomitante con medicamentos metabolizados por estas vías.
- Darolutamida es inhibidor de la proteína BCRP y de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. Evitar el uso conjunto con rosuvastatina y otros sustratos de la BCRP y de los transportadores citados.
- Enzalutamida es un inductor potente de varias enzimas y transportadores (CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGTs y P-gp, entre otros). Se recomienda evitar el uso concomitante con medicamentos metabolizados o transportados por estas vías.

Posible efecto de otros medicamentos sobre los antiandrógenos

- Darolutamida es sustrato del CYP3A4, por lo que se recomienda evitar el uso concomitante con inductores potentes. Asimismo, se recomienda monitorización estrecha de la toxicidad en el caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.
- Enzalutamida es sustrato del CYP2C8. Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores del CYP2C8 (gemfibrozilo, clopidogrel,...). Si la administración conjunta fuera inevitable, reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg/día.

Se recomienda revisar toda la medicación concomitante de los pacientes en cada consulta, debido a las múltiples interacciones existentes que pueden resultar en pérdida de eficacia o toxicidad, tanto de los antiandrógenos como de otros tratamientos del paciente.

5. Coste

- El coste anual del tratamiento con los tres nuevos antiandrógenos es el mismo: 22.820 euros. Si se mantiene el tratamiento hasta la progresión (entre 36-40 meses), el coste medio por paciente será de, aproximadamente, 68.000-76.000 €. (**Tabla 4**)
- El coste-eficacia incremental respecto a placebo por año libre de metástasis es de 38.034 € para apalutamida, de 41.906 € para darolutamida y de 38.138 € para enzalutamida. (**Tabla 5**)
- Se ha estimado que de todos los cánceres de próstata entre el 3-5% son CPRCnm. En 2020 se diagnosticaron 35.126 pacientes con cáncer de próstata, lo que a nivel nacional supuso entre 1.053 y 1.756 pacientes nuevos con CPRCnm. Se asume que un 60% de los CPRCnm son de alto riesgo (TD-PSA ≤ 10 meses) y un 40% de alto riesgo con TD-PSA < 6 meses (criterio de financiación). Con estos datos, en Castilla y León se estiman entre 20 y 35 pacientes nuevos cada año con CPRCnm y TD-PSA < 6 meses. Si se asume que todos estos pacientes recibirán tratamiento con un nuevo antiandrógeno, el impacto presupuestario anual sería de 450.000-800.000 €. Debido a la larga duración de los tratamientos y a la incorporación de nuevos pacientes este coste podría duplicarse anualmente durante los primeros años.

6. Conclusiones

- Apalutamida, darolutamida y enzalutamida en combinación con TDA han demostrado un beneficio clínicamente relevante en el tratamiento del CPRCnm. La mejoría alcanzada en la mediana de la supervivencia libre de metástasis (SLM) respecto a la TDA fue de 22-24 meses: HR de 0,28 (IC95%: 0,23-0,35) con apalutamida; HR de 0,41 (IC95%: 0,34-0,50) con darolutamida y HR de 0,29 (IC95%: 0,24-0,35) con enzalutamida.
- Respecto a la SG, la apertura del ciego y el posterior cruce de pacientes del grupo de TDA a los brazos de las combinaciones hace difícil estimar la magnitud del efecto en el análisis final. Con apalutamida la mediana de SG fue de 74 meses y de 60 con placebo (HR=0,78; IC95% 0,64-0,96) y con enzalutamida de 67 meses y de 56 con placebo (HR=0,73; IC95% 0,61-0,89). Para darolutamida los datos de SG todavía son inmaduros.
- No se dispone de comparaciones directas entre los tres antiandrógenos en el tratamiento de pacientes con CPRCnm. Se considera que existe un “efecto de clase” en estos tres inhibidores competitivos del receptor androgénico y, por el momento, no hay evidencia que permita establecer si hay diferencias de eficacia entre ellos.
- Los efectos adversos de grado 3-4 fueron más frecuentes en los brazos de tratamiento que con el placebo. Los más frecuentes comunes a los tres fármacos fueron los trastornos cardiacos, la fatiga y falta de apetito, los trastornos cutáneos y las fracturas. Apalutamida y enzalutamida se han asociado con mayor riesgo de caídas, fracturas y convulsiones que darolutamida.
- Es importante valorar la enfermedad cardiovascular previamente al tratamiento. Los pacientes con complicaciones cardiovasculares relevantes no deberían recibir estos tratamientos, han sido excluidos de los ensayos y además se ha observado un incremento de este tipo de complicaciones en los tres brazos de tratamiento respecto del brazo control.
- El coste anual del tratamiento es de 22.820 euros, el mismo para los tres fármacos. Si se mantiene el tratamiento hasta la progresión (entre 36-40 meses), el coste medio por paciente será de aproximadamente 68.000-76.000 €.
- El coste-eficacia incremental respecto a placebo por año libre de metástasis es de 38.034 € para apalutamida, 41.906 € para darolutamida y de 38.138 € para enzalutamida.
- En términos de SG, no se dispone de evidencia de calidad para cuantificar el beneficio de estos nuevos antiandrógenos frente al tratamiento con TDA en monoterapia. Tampoco se ha establecido en qué medida la mejoría de la SLM se correlaciona con una mejoría predecible de la SG.
- Se requieren más estudios para determinar la secuencia óptima de tratamiento en el CPRCnm. Tras progresión al tratamiento con un antiandrógeno de segunda generación no existe evidencia que apoye el cambio a otro fármaco de esta misma clase.

7. Recomendaciones y criterios de uso

- En pacientes con CPRCnm de alto riesgo se valorará individualmente la conveniencia de añadir a la TDA, apalutamida, darolutamida o enzalutamida en función de la relación beneficio-riesgo frente al tratamiento con TDA en monoterapia. Especialmente importante en pacientes frágiles complejos (de edad avanzada y con alta carga de comorbilidades). Hay que tener en cuenta que asociar uno de los nuevos antiandrógenos a la TDA supone un incremento de efectos adversos.
- Con los datos disponibles, en términos de eficacia y seguridad, no se puede recomendar un tratamiento sobre el otro. En general, la elección entre apalutamida, darolutamida y enzalutamida se realizará según criterios de eficiencia.

Criterios de obligado cumplimiento (todos ellos):

- Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (TD-PSA) < 6 meses).
- Niveles de PSA ≥ 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.

No se recomienda el uso de apalutamida, darolutamida o enzalutamida en pacientes con:

- Cardiopatía clínicamente significativa por infarto, angina inestable o grave, trombosis en los últimos 6 meses o insuficiencia cardíaca de Clase III a IV de la NYHA o FEVI < 50%.
- Hipertensión no controlada.
- Insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh.

No se recomienda apalutamida ni enzalutamida si existen antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes.

Seguimiento recomendado:

- Mantener el tratamiento hasta progresión clínica o radiológica o toxicidad inaceptable.
- Consulta mensual durante los 3 primeros meses y después trimestral si hay buena tolerancia. En cada consulta:
 - ✓ Control clínico y analítico (PSA, testosterona sérica, monitorización función renal y hepática),
 - ✓ revisar medicación concomitante,
 - ✓ vigilar tensión arterial y factores de riesgo de eventos cardiacos.
- Realizar pruebas de imagen adecuadas para descartar la presencia de metástasis (6 -12 meses).
- Evaluar el riesgo de fracturas y caídas al inicio y durante todo el tratamiento.
- Vigilar las hormonas tiroideas en los tratamientos con apalutamida.

Se recomienda disponer de una consulta de cáncer de próstata con facultativos especializados en el manejo de este tipo de pacientes.

En el [ANEXO II](#) se propone un formulario que contempla estos criterios para uso en los hospitales que lo consideren adecuado.

8. Otros posicionamientos

NICE (*National Institute for Clinical Evidence*)

Recomienda el tratamiento de darolutamida junto TDA para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración con alto riesgo de desarrollar metástasis. Pese a que se desconoce en cuanto se prolonga la supervivencia, la estimación del coste-efectividad, al precio acordado para NICE, está dentro de los márgenes aceptados por este organismo. Enzalutamida y apalutamida no cumplen criterios de coste-efectividad y no se recomiendan.

CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)

No considera coste-efectivo el tratamiento con ninguno de los tres fármacos. Apuntan como limitación la falta de evidencia para recomendar uno de los tres antiandrógenos sobre los demás. Dan como recomendación final el reembolso con condiciones/criterios clínicos, siempre que previamente el coste de los fármacos se establezca en un nivel adecuado de eficiencia.

SMC (Scottish Medicine Consortium)

Recomienda el tratamiento de darolutamida junto TDA para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración con alto riesgo de desarrollar metástasis, por ser un tratamiento coste efectivo al precio acordado con el SMC. No se recomienda el uso de enzalutamida, por falta de evidencia de calidad suficiente y por haber alternativas disponibles con mejor coste-efectividad. Apalutamida no ha sido evaluada por este organismo en esta indicación.

ICER (Institute for Clinical and Economical Review)

Considera que tanto apalutamida como enzalutamida junto con TDA, son terapias coste-efectivas para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración con alto riesgo de desarrollar metástasis. Darolutamida no ha sido evaluada.

HAS (Haute Autorité de Santé)

Opinión favorable para los tres fármacos en la indicación de cáncer de próstata no metastásico resistente a castración de alto riesgo.

9. Bibliografía adicional al IPT

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guideline for Prostate Cancer. Version 2.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
2. EAU Guideline on Prostate Cancer. 2021. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
3. Parker C, Castro E, Fizazi K et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9):1119-1134. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)39898-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)39898-7/fulltext)
4. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, et al. Antitumor activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for > 24 weeks in Europe. *Eur Urol.* 2018 Jul;74(1):37-45. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.035.
5. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, et al: What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016 May;34(5):617-24. doi: 10.1007/s00345-015-1687-0.
6. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1813-1820.
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov M et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med* 2020;383:1040-9.
8. Sternberg C N, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Giorgi U, Penson DF. et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.*2020;382:2197-206.
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *In press Eur Urol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011>
10. Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, et al. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer.* Elsevier Inc.; 2020.
11. Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, et al. New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. Vol. 17, *Clinical Genitourinary Cancer.* Elsevier Inc.; 2019. p. e871–7.
12. Kumar J, Hazayeri S.B, Gautam S, Norez D, Alam M. U, Tanneru K, et al. Comparative efficacy of apalutamide darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 38 (2020) 826-834.
13. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh R S, Quhal F, Laukhtina E, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology* (2020) 25: 1892-1900.
14. Liu Z, Zhang T, Ma Z, Zheng S, Chen J, Wu Z, et al. Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2020;43(4).

15. NICE. Apalutamide for treating prostate cancer [ID1534]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10423/documents>
16. NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance [TA660] Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta660>.
17. NICE. Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance [TA580]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580>.
18. CADTH. Erleada for Castrate Resistant Prostate Cancer . Disponible en: <https://cadth.ca/erleada-castrate-resistant-prostate-cancer-details>
19. CADTH. Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. disponible en: <https://cadth.ca/index.php/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>.
20. CADTH. Xtandi for non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <https://www.cadth.ca/xtandi-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>
21. Scottish Medicines Consortium (SMC). Apalutamide. SMC2268. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/apalutamide-erleada-nonsub-smc2268/>
22. Scottish Medicines Consortium (SMC). Darolutamide. SMC2297. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-full-smc2297/>
23. Scottish Medicines Consortium (SMC). Enzalutamide. SMC2195. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/apalutamide-erleada-nonsub-smc2323/>
24. ICER. Disponible en: https://icer.org/wpcontent/uploads/2020/10/ICER_Prostate_Cancer_RAAG_10042018.pdf
25. Haute Autorité de Santé (HAS). Apalutamida. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3076072/en/erleada-apalutamide
26. Haute Autorité de Santé (HAS). Darolutamida. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212149/en/nubeqa
27. Haute Autorité de Santé (HAS). Enzalutamida. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3069202/en/xtandi-enzalutamide

Autores: Belén Calabozo Freile y Celia Abajo del Álamo.

Consultores: Jesús Calleja Escudero, Francisco Campanario Pérez y Guillermo Crespo Herrero.

Informe aprobado por la Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL).

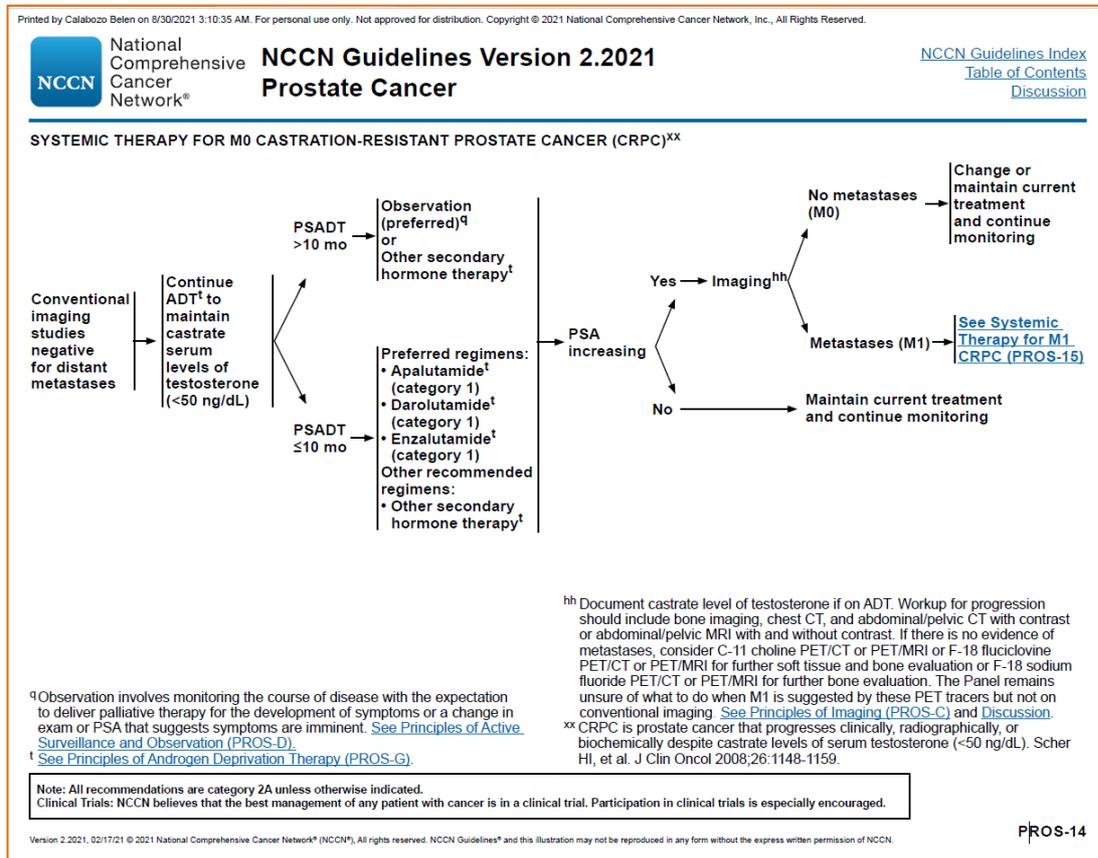
cafcyl.grs@saludcastillayleon.es

ANEXO I

Guías clínicas

NCCN (National Comprehensive Cancer Network)-Versión 2. 2021

Imagen 1



La guía NCCN recomienda la utilización de apalutamida, darolutamida y enzalutamida si el tiempo de doblaje de PSA no supera los 10 meses.

ESMO (European Society for Medical Oncology)-2020

Apalutamida, darolutamida y enzalutamida deberían considerarse como opciones de tratamiento en el cáncer de próstata resistente a la castración sin evidencia de metástasis en TC y rastreo óseo isotópico con alto riesgo de desarrollo de metástasis, con nivel de recomendación I,B y puntuación de la escala de magnitud de beneficio de ESMO v1.1 de 3.

European Association of Urology

La European Association of Urology recomienda (strong recommendation) apalutamida, enzalutamida o darolutamida en pacientes CPRCnm con alto riesgo de desarrollo de metástasis (TDPSA≤10 meses).

Tabla 1. Características basales de los estudios pivotaes

	Apalutamida	Darolutamida	Enzalutamida
Ensayo	SPARTAN (n=1207)	ARAMIS (n=1509)	PROSPER (n=1.401)
Brazo de intervención	Apalutamida+TDA (n=806)	Darolutamida+TDA (n=955)	Enzalutamida+TDA (n=933)
Posología	240 mg/24h	600 mg/12h	160 mg/24h
Brazo control	Placebo+TDA (n=401)	Placebo+TDA(n=554)	Placebo+TDA (n=468)
Mediana de edad	74	74	74
Mediana de PSA basal (ng/ml)	7,8 vs. 8,0	9,0 (0,3-858,3) vs. 9,7 (1,5-885,2)	11,1 (0,8-1071,1) vs. 10,2 (0,2-467,5)
TD-PSA (meses)	4,4 vs. 4,5	4,4 vs. 4,7	3,8 vs. 3,6
TD-PSA ≤ 6 meses	72 vs. 71	70 vs. 67	77 vs. 77

PSA: antígeno prostático específico; TDA: terapia de privación androgénica; TD-PSA: tiempo medio de duplicación del PSA.

Tabla 2. Resultados de eficacia en los ensayos pivotaes.

	Apalutamida SPARTAN	Darolutamida ARAMIS	Enzalutamida PROSPER
Ensayo	SPARTAN	ARAMIS	PROSPER
Comparador	Placebo	Placebo	Placebo
Posología	240 mg/24h	600 mg/12h	160 mg/24h
Primer análisis			
Mediana de seguimiento SLM	20,3 meses	17,9 meses	-
Punto corte SLM	378 eventos	437 eventos	447 eventos
Variable principal SLM (meses)	40,5 vs 16,2	40,4 vs 18,4	36,6 vs. 14,7
HR SLM (IC95%);p	0,28 (0,23-0,35); P<0,0001	0,41 (0,34-0,50) P<0,0001	0,29 (0,24-0,35) P<0,0001
Análisis final			
Mediana de seguimiento SG	52 meses	29 meses	-
Punto corte SG	428 eventos (22% vs 27%)	360 eventos (15% vs 19%)	466 eventos (31% vs 38%)
SG (meses)	73,9-59,9	NA-NA	67,0 vs 56,3
HR SG (IC95%); p	0,78 (0,64-0,96) P= 0,0161**	0,69 (0,53-0,88) P=0,003	0,73 (0,61-0,89) P=0,001

SLM: supervivencia libre de metástasis; SG: supervivencia global; NA: no alcanzada

**para alcanzar la significación estadística se necesitaba un valor de p<0,046.

Tabla 3. Reacciones adversas descritas en los ensayos pivotaes.

Efectos adversos (%)	SPARTAN		ARAMIS		PROSPER	
	Apalutamida	Placebo	Darolutamida	Placebo	Enzalutamida	Placebo
RA grado 3 y 4	45%	34%	25%	20%	31%	23%
Tasa de abandono	10,6%	7%	8,9%	8,7%	9%	6%
Fatiga	30% (1%)	21 (0%)	12%	9%	33% (3%)	14% (1%)
Hipertensión	25% (14%)	20 (12%)	7% (3%)	5% (2%)	12%	5%
Rash	24% (5%)	6% (0%)	3%	1%		
Diarrea	20% (1%)	15% (1%)	7%	6%	10%	10%
Náuseas	18%	16%	5%	6%	11%	9%
Pérdida de peso	16%	6%	4%	2%	6%	2%
Caidas	17%	10%	4%	5%	11%	4%
Fracturas	12%	7%	4%	4%		

Entre paréntesis % de efectos adversos de grado ≥3.

Tabla 4. Coste de tratamiento por paciente y año.

	Apalutamida	Darolutamida	Enzalutamida
Posología	240 mg/24h	1.200 mg/24h	160 mg/24h
Precio neto por envase	1.750,84 €	1.750,84 €	1.750,84 €
CTD	62,52 €	62,52 €	62,52 €
CT año	22.820 €	22.820 €	22.820 €

El coste se ha calculado aplicando: PVL financiado - deducción RDL 8/2010 + IVA.

Tabla 5. Coste-eficacia incremental respecto a placebo.

Tratamiento	Eficacia SLM	Eficacia incremental	Coste Tto. Completo	Coste Incremental respecto placebo	CEI
Apalutamida					
(estudio SPARTAN)	40,5 meses	24,3 meses	77.018 €	77.018 €	38.034 €/año libre de metástasis
Placebo	16,2 meses		0		
Darolutamida					
(estudio ARAMIS)	40,4 meses	22 meses	76.827 €	76.827 €	41.906 €/año libre de metástasis
Placebo	18,4 meses		0		
Enzalutamida					
(estudio PROSPER)	36,6 meses	21,9 meses	69.601 €	69.601 €	38.138 €/año libre de metástasis
Placebo	14,7 meses		0		

El coste de apalutamida, darolutamida y enzalutamida se ha calculado con PVL financiado-deducción RDL 8/2010+IVA.

No se ha tenido en cuenta el coste de TDA porque, por lo general, se tiene que administrar en los dos brazos de tratamiento.

ANEXO II

 Junta de Castilla y León Consejería de Sanidad			
Solicitud de tratamiento con apalutamida, darolutamida y enzalutamida en CPRCnm			
Paciente		Médico	
Nombre y apellidos		Nombre y apellidos	
Nº HC		Fecha	Firma
Diagnóstico			Fecha de diagnóstico
Adenocarcinoma de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo			
Testosterona sérica (1)	ng/dl	PSA (1)	ng/dl
Testosterona sérica (2)	ng/dl	PSA (2)	ng/dl
Testosterona sérica (3)	ng/dl	PSA (3)	ng/dl
		Tiempo de duplicación de PSA (1) (meses):	
		Tiempo de duplicación de PSA (2) (meses):	
Criterios de obligado cumplimiento (todos ellos)			
<input type="checkbox"/> Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (TD-PSA) < 6 meses).			
<input type="checkbox"/> Niveles de PSA ≥ 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 otras orquectomía bilateral.			
<input type="checkbox"/> Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico con las mejores pruebas de detección disponibles.			
<input type="checkbox"/> Buen estado funcional (ECOG 0-1).			
Se recomienda:			
<input checked="" type="checkbox"/> Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles.			
<input checked="" type="checkbox"/> Análisis de las comorbilidades del paciente y medicación concomitante.			
<p>⚠ No se recomienda apalutamida, darolutamida ni enzalutamida en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatía clínicamente significativa por infarto, angina inestable o grave, trombosis en los últimos 6 meses o insuficiencia cardíaca de Clase III a IV de la NYHA o FEVI < 50% • Hipertensión no controlada • Insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh <p>⚠ No se recomienda apalutamida ni enzalutamida si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes. 			
Seguimiento recomendado			
<ul style="list-style-type: none"> • Consulta mensual durante los 3 primeros meses y después trimestral si hay buena tolerancia. En cada consulta: <ul style="list-style-type: none"> - control clínico y analítico (PSA, testosterona sérica, monitorización función renal y hepática) - revisar medicación concomitante - vigilar tensión arterial y factores de riesgo de eventos cardiacos • Realizar pruebas de imagen adecuadas para descartar la presencia de metástasis (6 -12 meses) • Evaluar el riesgo de fracturas y caídas al inicio y durante todo el tratamiento • Vigilar las hormonas tiroideas en los tratamientos con apalutamida • Mantener el tratamiento hasta progresión clínica o radiológica o toxicidad inaceptable 			
<input type="button" value="Guardar como..."/>		<input type="button" value="Imprimir"/>	

[\(descargar formulario\)](#)