

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

APALUTAMIDA (ERLEADA®) EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO

Informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias N° 2

Fecha de realización: Junio a Julio 2021

Fecha de publicación: Agosto 2021



Ministerio de Salud
Argentina

Autores: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 2:

Apalutamida (Erleada®) en pacientes con cáncer de próstata refractario a la castración no metastásico. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-respuesta-rapida>

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

Investigador externo:

Lucas González

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

En Argentina el cáncer de próstata (CP) constituye el tumor maligno más frecuente en el hombre. La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos. El tratamiento primario para el CP no metastásico se basa en la inhibición de la producción de testosterona mediante la castración (farmacológica o quirúrgica) asociado al tratamiento del tumor primario con cirugía o radioterapia. Sin embargo, luego de un período de tratamiento variable algunos pacientes progresan a una situación denominada cáncer de próstata resistente a la castración, definida como la situación en la que existe un avance clínico, radiográfico o bioquímico de la enfermedad a pesar de mantener la testosterona plasmática por debajo de 50 ng/dl.

Los pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica mediante imágenes convencionales constituyen una población heterogénea donde se puede identificar un subgrupo con elevado riesgo en el desarrollo de metástasis y muerte por CP. Estos suelen presentar un tiempo de duplicación de los niveles plasmáticos del antígeno prostático específico (TDPSA) elevado, utilizándose como valor de corte los 10 meses. Su tratamiento hasta el año 2018 era continuar con la terapia de privación androgénica (TDA) y/o la observación. Actualmente se encuentran autorizados tres inhibidores selectivos del receptor androgénico de segunda generación para su utilización en este contexto clínico: apalutamida, darolutamida (aún no disponible en nuestro país) y enzalutamida. El objetivo del presente informe fue evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos de Apalutamida (ERLEADA®) ® en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm).

La revisión realizada arrojó que existe evidencia de alta calidad de que la adición de apalutamida frente a sólo continuar con TDA en pacientes con CPRCnm y alto riesgo de metástasis incrementa la supervivencia global y libre de metástasis. Sin embargo, su utilización trae aparejado un incremento en la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4, principalmente rash, pérdida de peso, caídas y fracturas.

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que comparen el uso de apalutamida versus otros inhibidores selectivos del receptor androgénico de segunda generación disponibles para este grupo de pacientes. Sin embargo, múltiples estudios que realizaron comparaciones indirectas no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia a nivel de supervivencia libre de metástasis entre el uso de apalutamida, darolutamida y enzalutamida en combinación con TDA en pacientes con CPRCnm con alto riesgo de progresión a enfermedad metastásica o muerte específica.

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina: sin embargo, evaluaciones provenientes de otros países sugieren que el tratamiento con apalutamida no sería costo efectivo frente a TDA. Un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia estimó que el costo incremental neto de incluir Erleada® a nuestro sistema de salud tendría un elevado impacto sobre el financiamiento, por lo que sólo podría considerarse con una sensible reducción del precio del fármaco junto a esquemas de acceso con pago prospectivo.

Las guías de recomendaciones la mencionan como una opción terapéutica junto con la darolutamida y enzalutamida en este subgrupo de pacientes, mientras que sólo algunos financiadores privados de salud de los EEUU y Canadá contemplan su utilización.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 6
Información Epidemiológica	Pág. 6
Descripción de la tecnología	Pág. 7
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 7
Métodos	Pág. 7
Búsqueda bibliográfica	Pág. 7
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 9
Calidad de la evidencia	Pág. 9
Resultados	Pág. 10
Evidencia Clínica	Pág. 10
Calidad de la evidencia clínica	Pág. 12
Evidencia económica	Pág. 17
Impacto presupuestario/estimación de costos en Argentina	Pág. 17
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 20
Conclusiones	Pág. 21
Anexo	Pág. 22
Referencias	Pág. 23

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El surgimiento de diferentes opciones terapéuticas para mejorar la evolución clínica de los pacientes con CPRCnm y alto riesgo desarrollar metástasis a distancia o muerte podrían generar un alto impacto para los sistemas de salud a nivel mundial debido a la elevada carga de enfermedad de esta patología y que las mismas poseen un elevado costo respecto a sus comparadores.

Apalutamida en la indicación aquí presentada fue una de las tecnologías que quedó en segunda instancia en el proceso de priorización en 2020 para ser evaluadas por CONETEC: en tal sentido, se procedió a la realización de un informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta opción terapéutica en el marco de cobertura del sistema de salud argentino.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres a nivel mundial. La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Se estima que sólo un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico.

El tratamiento establecido para el CP localizado se basa en el tratamiento del tumor primario mediante cirugía o radioterapia y la inhibición de la producción de testosterona mediante la castración.^{1,2} La terapia de privación androgénica (TDA) es aquella que produce niveles de testosterona en rango de castración (testosterona plasmática ≤ 50 ng/dL o 1,7 nmol/L). Las opciones terapéuticas para lograr la castración son: la orquiectomía quirúrgica o farmacológica a través del uso de agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante (goserelin, triptorelin, leuprolide) o antagonistas (degarelix). La duración de la TDA en el tratamiento de la enfermedad localizada depende de la clasificación de riesgo definida por diferentes características clínico/patológicas.

Sin embargo, muchos de los pacientes bajo tratamiento con TDA adyuvante o bajo tratamiento por una recaída bioquímica progresan a una situación denominada cáncer de próstata resistente a la castración. La resistencia en personas en tratamiento de privación androgénica continua se define como el ascenso progresivo del antígeno prostático específico (PSA, del inglés *Prostate Specific Antigen*), en presencia de niveles de testosterona total sérica menores de 50 ng/dl.^{1,2}

El tratamiento de estos pacientes depende del resultado de los estudios por imágenes convencionales (ej. tomografía computada, gammagrafía ósea, resonancia magnética). Los pacientes con enfermedad metastásica se benefician del tratamiento con terapias anti androgénicas o quimioterapia, con una mejora en la sobrevida general. Los pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica mediante imágenes convencionales constituyen una población heterogénea donde se puede identificar un subgrupo con elevado riesgo en el desarrollo de metástasis y muerte por CP. Estos suelen presentar un tiempo de duplicación de los niveles plasmáticos del antígeno prostático específico (TDPSA) elevado, utilizándose como valor de corte los 10 meses. Su tratamiento hasta el año 2018 era continuar con la TDA y/o la observación. Actualmente se encuentran autorizados tres inhibidores selectivos del receptor androgénico de segunda generación para su utilización en este contexto clínico: apalutamida, darolutamida (aún no disponible en nuestro país) y enzalutamida.

Este documento pretende evaluar la eficacia y seguridad existente sobre apalutamida, así como las instancias regulatorias y de cobertura en otros países, junto a un análisis de impacto económico potencial en el contexto del sistema de salud argentino.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El CP es la neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres a nivel mundial. Durante el año 2020 se calcula que se diagnosticaron 1.414.259 nuevos casos y se registraron 375.304 muertes.³

Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por tumores malignos. Aproximadamente cada año se diagnostican más de 11.500 casos y mueren 4.000 hombres por CP, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad estimadas de 42 y 12, por 100.000 habitantes. De esta manera constituye el tumor más frecuente y la tercera causa de mortalidad específica entre hombres.⁴

No existen estimaciones de la incidencia de CPRCnm para nuestra población, la cual depende principalmente de la incidencia de CP, el porcentaje de pacientes en estadios tempranos y los patrones de tratamientos aplicados. Extrapoluciones de otros países podrían estimar el número de casos en 320 anuales.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Apalutamida (Erleada®) es un inhibidor selectivo del receptor androgénico de segunda generación. Su unión evita la translocación del receptor al núcleo, inhibiendo su unión del ADN e impidiendo la transcripción. De esta manera induce la apoptosis y la reducción de la proliferación de las células tumorales.^{5,6}

La dosis de inicio recomendada es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral. En aquellos pacientes no sometidos a castración quirúrgica se debe administrar de manera conjunta con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas. Los pacientes deben continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la presencia de eventos adversos severos.

Su comercialización se encuentra autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) para el tratamiento de pacientes con:^{5,6}

- Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.
- Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración.

La EMA aclara que en esta última indicación los pacientes deben presentar alto riesgo de desarrollar metástasis.⁶ En Argentina la Administración Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autoriza su comercialización (Certificado N° 58.821) para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm).⁷

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, políticas de cobertura y aspectos económicos del uso de apalutamida en pacientes con cáncer de próstata no metastásico refractario a la castración.

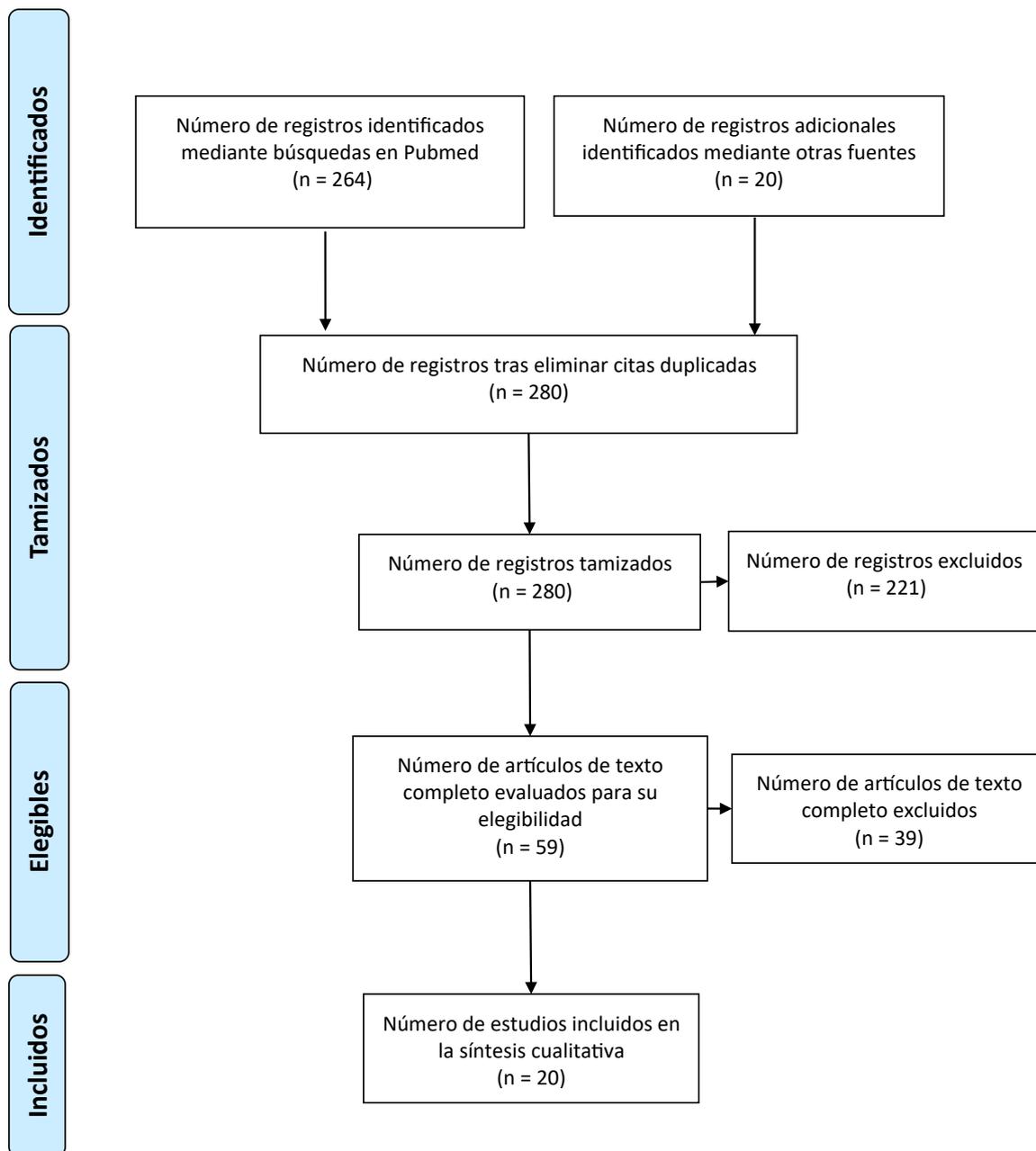
MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSAs, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá y CONITEC (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 5 de Mayo del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda: ((apalutamide [Supplementary Concept] OR apalutamide [tiab] OR Erleada [tiab] OR ARN-509 [tiab]) AND (Prostatic Neoplasms[Mesh] OR Prostate Cancer*[tiab] OR Prostate tumor*[tiab] OR Prostate neoplas*[tiab] OR Prostate carcinom*[tiab] OR Prostatic Cancer*[tiab] OR Prostatic neoplas*[tiab] OR Prostatic Carcinom*[tiab] OR Prostatic tumor*[tiab])).

Figura 1. Diagrama de flujo.



PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

Población	Pacientes con Cáncer de próstata refractario a la castración no metastásico (CPRCnm)
Intervención y comparadores	Apalutamida + TDA Comparadores Enzalutamida + TDA Darolutamida + TDA TDA
Puntos finales relevantes	Eficacia: Sobrevida global, sobrevida libre de progresión y/o metástasis, calidad de vida relacionada a la salud. Seguridad: incidencia de eventos adversos severos, número de muertes asociadas al tratamiento, tasa de discontinuación del tratamiento por eventos adversos.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.
Criterios de Exclusión	Ninguno

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia comparativa seleccionada se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Análisis de impacto presupuestario

Estimando 318 a 324 casos anuales de CPRCnm y tomando la perspectiva del sistema de salud argentino, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario sobre la inclusión de Erleada®. El modelo se desarrolló utilizando el programa Microsoft® Excel® para Microsoft 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Las referencias epidemiológicas sobre la prevalencia y evolución de los pacientes con CPRCnm pasibles de recibir estos tratamientos, así como los recursos necesarios para la atención se tomaron de referencias en guías de práctica nacionales y estudios internacionales.

A continuación, se resumen los principales parámetros generales incorporados al modelo:

Parámetro	Valor
Horizonte temporal (años)	3
Año de Inicio	2021
Perspectiva	Sistema de salud de Argentina
Costos considerados:	
• Adquisición de medicamentos	Sí
• Administración de medicamentos	Sí
• Tratamiento Eventos Adversos	No
• Seguimiento habitual	No
• Tratamientos subsiguientes	Sí
Costos indirectos	No
Tasa de crecimiento anual	0,92%
Moneda	Pesos Argentinos Junio 2021

Los costos incluidos en el modelo fueron los costos de adquisición de medicamentos y su costo de administración al momento de iniciar el tratamiento como ante la progresión de la enfermedad. Para su estimación el modelo calculó los costos de adquisición del tratamiento en base a la sobrevida libre de metástasis de los estudios pivotaes de ambas drogas. El modelo también estimó la utilización de tratamientos subsiguientes ante la progresión de la enfermedad combinando la SLM y la SG reportada. Estos datos resultaron de la extracción de las curvas de tiempo al evento para cada desenlace publicadas en los estudios SPARTAN (para apalutamida y TDA) y PROSPER (en el caso de enzalutamida) ante la ausencia de los datos individuales de pacientes para la reconstrucción y parametrización. La distribución de tratamientos ante la progresión de la enfermedad fue obtenida de los resultados pivotaes y validados por el equipo de investigación. Se consideró una adherencia del 100% al tratamiento.

Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente en pesos argentinos (AR\$), y se pusieron en perspectiva con parámetros de presupuesto sanitario para el sistema de salud argentino. Finalmente, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, presupuesto sanitario estimado para innovación tecnológica y gasto en salud per cápita).

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Un ensayo clínico aleatorizado evaluó el uso de apalutamida en pacientes con CPRCnm con progresión por PSA pero sin evidencia radiológica de metástasis (estudio SPARTAN; NCT01946204).⁸ En este estudio fueron enrolados pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis y muerte por CP definidos como un tiempo de duplicación de los niveles de PSA (TDPSA) menor a 10 meses. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir tratamiento de deprivación androgénica (TDA) con apalutamida o con placebo (n=1.207). Los pacientes enrolados continuaron en la rama de tratamiento asignada hasta la progresión de la enfermedad confirmada radiológicamente, toxicidad inaceptable o abandono. Los valores de PSA no se utilizaron para interrumpir el tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años y el 26% de los sujetos eran mayores de 80 años. El 73% de los sujetos había recibido tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación (la mayoría con bicalutamida).

La sobrevida libre de metástasis (SLM) fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la comprobación radiológica de metástasis a distancia confirmada mediante revisión independiente o la muerte por cualquier causa fue el objetivo principal del estudio. Dentro de los objetivos secundarios de eficacia incluyeron el tiempo hasta la aparición de metástasis, la sobrevida libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión sintomática, la sobrevida global (SG) y el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica. Se evaluó también el efecto en la calidad de vida mediante la Escala de Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer en su versión próstata (FACT-P, del inglés *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) y el instrumento genérico EuroQol de 5 dimensiones (EQ-5D, del inglés *European Quality of Life-5 Dimensions*). La mediana de tratamiento con apalutamida fue de 32,9 meses y del uso de placebo de 11,5 meses.

Luego de una mediana de seguimiento de 20,3 meses, se observó en el grupo que recibió apalutamida un incremento en la SLM (40,5 versus 16,2 meses; HR 0,28; IC95%: 0,23 a 0,35). También se observó entre los pacientes que recibieron apalutamida un incremento en la SLP (HR 0,30; IC95%: 0,25 a 0,36) y en el tiempo hasta progresión sintomática (HR 0,45; IC95%: 0,32 a 0,63). Al momento de la realización del análisis primario los datos para evaluar la sobrevida global no eran lo suficientemente maduros. Sin embargo, en una reciente actualización (mediana de seguimiento de 41 meses) se observó un incremento en la tasa de sobrevida a 4 años (72,1 versus 64,7%; HR 0,75; IC95%: 0,59 a 0,96) y de la mediana de tiempo hasta la progresión sintomática (HR 0,57; IC95%: 0,44 a 0,73).⁹

Objetivo	Mediana de seguimiento	Apalutamida	Placebo	HR	IC 95%	P
Sobrevida global	20,3 meses ⁸	No alcanzada	39 meses	0,7	0,47 a 1,04	0,07
	52 meses ⁹	73,9 meses	59,9 meses	0,78	0,64 a 0,96	0,02

No existieron diferencias en la medición de la calidad de vida a través de los cuestionarios EQ-5D y FACT-P para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos a los que se añadió apalutamida a TDA frente a placebo con TDA.¹⁰

La incidencia de eventos adversos catalogados como de grado 3 o 4 fue superior en el grupo que recibió apalutamida (56% versus 36%), como así también el porcentaje de pacientes que debió discontinuar el tratamiento por efectos adversos asociados al tratamiento (15% versus 7,6%). Los eventos adversos 3-4 más frecuentes reportados entre los pacientes que recibieron apalutamida fueron rash (5,2% versus 0,3%), fracturas (4,9% versus 1%), caídas (2,7% versus 0,8%), cardiopatía isquémica (2,6% versus 1,8%), y trastornos cerebrovasculares isquémicos (1,6% versus 0,8%).

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que comparen el uso de apalutamida versus otras opciones terapéuticas disponibles para este grupo de pacientes como enzalutamida o darolutamida. Sin embargo, múltiples estudios de comparaciones indirectas no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia a nivel de SLM o SG entre el uso de los diferentes anti andrógenos de segunda generación combinadas con TDA en pacientes con CPRCnm con alto riesgo de progresión a enfermedad metastásica o muerte específica.¹¹⁻¹⁴ Algunas de ellas mostraron que según el análisis SUCRA, apalutamida y enzalutamida serían mejores opciones en primera instancia tratamiento, mientras que la darolutamida probablemente sea la segunda elección. Sin embargo, la darolutamida tuvo el valor más alto de SUCRA y la probabilidad de ser el medicamento más preferido basado en el perfil de seguridad.^{12,14}

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Apalutamida (ERLEADA®) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Paciente o población : del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Intervención: Apalutamida (ERLEADA®) + Terapia de bloqueo androgénico

Comparación: Terapia de bloqueo androgénico

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Sobrevida Global (SG) seguimiento: mediana 52 meses	HR 0.78 (0.64 a 0.96)	12 meses			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Apalutamida (ERLEADA®) reduce la mortalidad de los pacientes.
		97.5%	98.0% (97.6 a 98.4)	0.5% más (0,1 más a 0,9 más)		
		24 meses				
		90.3%	92.3% (90.7 a 93.7)	2.0% más (0,4 más a 3,4 más)		
		36 meses				
		76.7%	81.3% (77.5 a 84.4)	4.6% más (0,8 más a 7,7 más)		
Sobrevida Libre de Metástasis (SLM) seguimiento: mediana 20,3 meses	HR 0.28 (0.23 a 0.35)	12 meses			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Apalutamida (ERLEADA®) da como resultado un incremento en el sobrevida libre de metástasis .
		59.4%	86.4% (83.3 a 88.7)	27.0% más (23,9 más a 29,3 más)		
		24 meses				
		32.8%	73.2% (67.7 a 77.4)	40.4% más (34,9 más a 44,6 más)		
		36 meses				
		13.8%	57.4% (50 a 63.4)	43.6% más (36,2 más a 49,6 más)		

Apalutamida (ERLEADA®) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Paciente o población : del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Intervención: Apalutamida (ERLEADA®) + Terapia de bloqueo androgénico

Comparación: Terapia de bloqueo androgénico

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Sobrevida Libre de Progresión sintomática (SLP) seguimiento: mediana 52 meses	HR 0.57 (0.44 a 0.73)	12 meses			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Apalutamida (ERLEADA®) da como resultado un incremento en el sobrevida libre de progresión sintomática.
		92.6%	95.7% (94.5 a 96.7)	3.1% más (1,9 más a 4,1 más)		
		24 meses				
		82.8%	89.8% (87.1 a 92)	7.0% más (4,3 más a 9,2 más)		
		36 meses				
		74.0%	84.2% (80.3 a 87.6)	10.2% más (6,3 más a 13,6 más)		
Pacientes libres de tratamiento de quimioterapia seguimiento: mediana 52 meses	HR 0.63 (0.49 a 0.81)	12 meses			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Apalutamida (ERLEADA®) da como resultado un incremento en el tiempo hasta el inicio del tratamiento de quimioterapia.
		95.1%	96.9% (96 a 97.6)	1.8% más (0,9 más a 2,5 más)		
		24 meses				
		86.2%	91.1% (88.7 a 93)	4.9% más (2,5 más a 6,8 más)		
		36 meses				
		79.2%	86.3% (82.8 a 89.2)	7.1% más (3,6 más a 10 más)		

Apalutamida (ERLEADA®) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Paciente o población: Pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) de alto riesgo (TDPSA < 10 meses).

Intervención: Apalutamida (ERLEADA®) + Terapia de bloque androgénico.

Comparación: Terapia de bloque androgénico.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Incidencia de Cualquier Evento Adverso Grado 3-4 seguimiento: mediana 52 meses	RR 1.53 (1.33 a 1.77)	36.4%	55.7% (48.5 a 64.5)	19.3% más (12 más a 28,1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Apalutamida (ERLEADA®) incrementa la incidencia de eventos adversos severos (catalogados grado 3-4).
Porcentaje de Discontinuación del tratamiento por EA seguimiento: mediana 52 meses	RR 2.05 (1.39 a 3.02)	7.3%	14.9% (10.1 a 22)	7.7% más (2,8 más a 14,7 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Apalutamida (ERLEADA®) incrementa el porcentaje de pacientes que discontinúan el tratamiento por la aparición de eventos adversos.
Incidencia de Eventos adversos graves asociados con mortalidad seguimiento: mediana 52 meses	RR 5.93 (1.40 a 24.90)	0.5%	3.0% (0.7 a 12.5)	2.5% más (0,2 más a 12 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Apalutamida (ERLEADA®) da como resultado un gran incremento en el efectos adversos graves asociados con mortalidad.
Incidencia de Rash (Grado 3-4) seguimiento: mediana 52 meses	RR 20.82 (2.87 a 150.70)	0.3%	5.2% (0.7 a 37.9)	5.0% más (0,5 más a 37,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Apalutamida (ERLEADA®) da como resultado un incremento en la incidencia de rash (Grado 3-4).
Incidencia de Fracturas (Grado 3-4) seguimiento: mediana 52 meses	RR 4.83 (1.74 a 13.42)	1.0%	4.9% (1.7 a 13.5)	3.8% más (0,7 más a 12,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Apalutamida (ERLEADA®) probablemente incrementa la incidencia de fracturas (Grado 3-4).
Incidencia de Caídas seguimiento: mediana 52 meses	RR 3.63 (1.09 a 12.07)	0.8%	2.7% (0.8 a 9.1)	2.0% más (0,1 más a 8,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Apalutamida (ERLEADA®) es probable que resulte en un incremento en caídas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones: a. La amplitud de los intervalos de confianza disminuye la certeza de las estimaciones del efecto.

Apalutamida (ERLEADA®) comparado con Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Paciente o población : pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Intervención: Apalutamida (ERLEADA®)

Comparación: Enzalutamida

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Con Apalutamida	Con Enzalutamida	Diferencia		
Sobrevida libre de metástasis Nº de participantes : 1739 (2 ECAs)	HR 1.03 (0.78 a 1.37)	12 meses			⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Apalutamida (ERLEADA®) probablemente no resulte en ninguna diferencia en Sobrevida libre de metástasis frente a Enzalutamida
		86.5%	86.1% (82 a 89.3)	0.4% menos (4,5 menos a 2,8 más)		
		24 meses				
		70.7%	70.0% (62.2 a 76.3)	0.7% menos (8,5 menos a 5,6 más)		
		36 meses				
		57.7%	56.8% (47.1 a 65.1)	0.9% menos (10,6 menos a 7,4 más)		

Apalutamida (ERLEADA®) comparado con Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Paciente o población : pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm)

Intervención: Apalutamida (ERLEADA®)

Comparación: Enzalutamida

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
		Con Apalutamida	Con Enzalutamida	Diferencia		
Sobrevida Global Nº de participantes: 1734 (2 ECAs)	HR 0.87 (0.52 a 1.45)	12 meses			⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Apalutamida (ERLEADA®) probablemente no resulte en ninguna diferencia en Sobrevida Global frente a Enzalutamida
		98.0%	98.3% (97.1 a 99)	0.3% más (0,9 menos a 1 más)		
		24 meses				
		91.6%	92.7% (88.1 a 95.5)	1.1% más (3,5 menos a 3,9 más)		
		36 meses				
		81.8%	84.0% (74.7 a 90.1)	2.2% más (7,1 menos a 8,3 más)		

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones: b. Estimación que proviene de evidencia indirecta, se disminuye un nivel la certeza de las estimaciones del efecto.

EVIDENCIA ECONÓMICA

No se encontraron evaluaciones económicas o estudios que hayan analizado el impacto presupuestario o la costo efectividad de la utilización de apalutamida en este grupo de pacientes en Argentina y otros países de la región.

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) de los Estados Unidos publicó en 2018 un análisis de costo-efectividad sobre el uso de antiandrógenos para el CPRCnm. La razón de costo efectividad incremental (RCEI) de apalutamida fue USD 68.000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) desde la perspectiva de la sociedad estadounidense cuando se compara con TDA.¹⁵ Apalutamida probablemente no sería costo efectiva si la voluntad de pagar se encuentra por debajo del umbral usualmente aceptado de 50.000/AVAC para ese país, mientras que el análisis de sensibilidad mostró que existe un 99% de probabilidades si el umbral fuera menor a 100.000 USD/AVAC.

En Australia, un informe realizado en 2019 por el Comité de Asesoramiento sobre Prestaciones Farmacéuticas (PBAC, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) consideró que la RCEI generada por el uso de apalutamida en pacientes con CPRFnm era elevada y con parámetros de gran incertidumbre, y que sería necesaria una reducción del precio para situarla en un rango aceptable para ese país.¹⁶ El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) actualmente está realizando un informe sobre el uso de apalutamida bajo esta indicación.¹⁷ El informe concluye de manera preliminar que el uso de apalutamida en este contexto clínico no puede considerarse como costo efectivo. En ambos documentos las estimaciones de costo efectividad no fueron informadas debido a un acuerdo comercial de confidencialidad.

La Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) condujo un estudio costo efectividad durante el proceso de evaluación de apalutamida en pacientes con CPRCm.¹⁸ Por ciclo de 28 días de tratamiento el costo de adquisición de apalutamida se estimó en 3.174,53 dólares canadienses (CAD). Comparado con la utilización de TDA, la adición de apalutamida al bloqueo androgénico se asoció con un RCEI de CAD 198.826/AVAC. En ninguno de los casos evaluados la apalutamida resultó ser costo efectiva considerando el umbral de costo efectividad usualmente utilizado de CAD 50.000/AVAC.

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS EN ARGENTINA

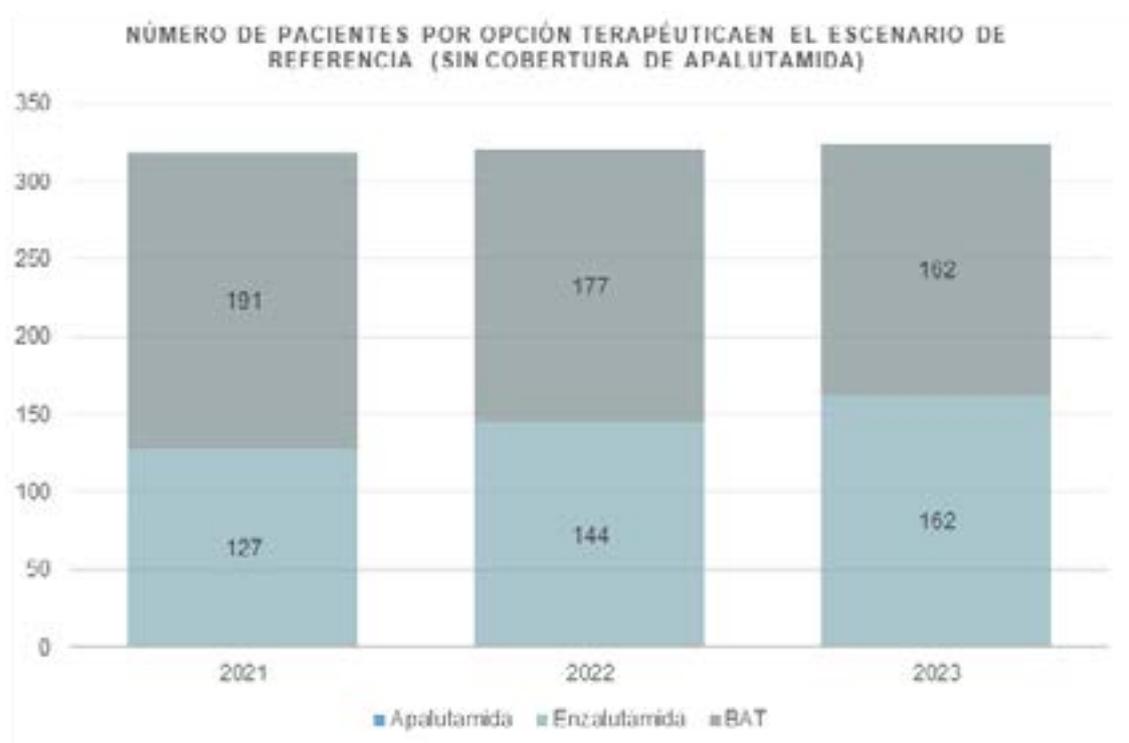
Para cumplimentar esta sección del presente informe, se generó un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) estableciendo una comparación entre el tratamiento disponible actualmente en nuestro país con TDA, TDA asociado a enzalutamida, y la potencial incorporación de apalutamida.

Variable	Valor	Año		
		2021	2022	2023
Población masculina ¹⁹	22.492.818	22.492.818	22.706.832	22.922.881
Prevalencia Anual de CP (c/100.000) ²⁰	45,6	10.257	10.354	10.453
% pacientes con CPRC ²¹	17,8%	1.826	1.843	1.861
% pacientes con CPRCnm ²²	30%	548	553	558
% pacientes con TDPSA <10 meses ²³	58%	318	321	324
Población Objetivo por año		318	321	324
Tasa de crecimiento poblacional aplicada ¹⁹	0,951%			

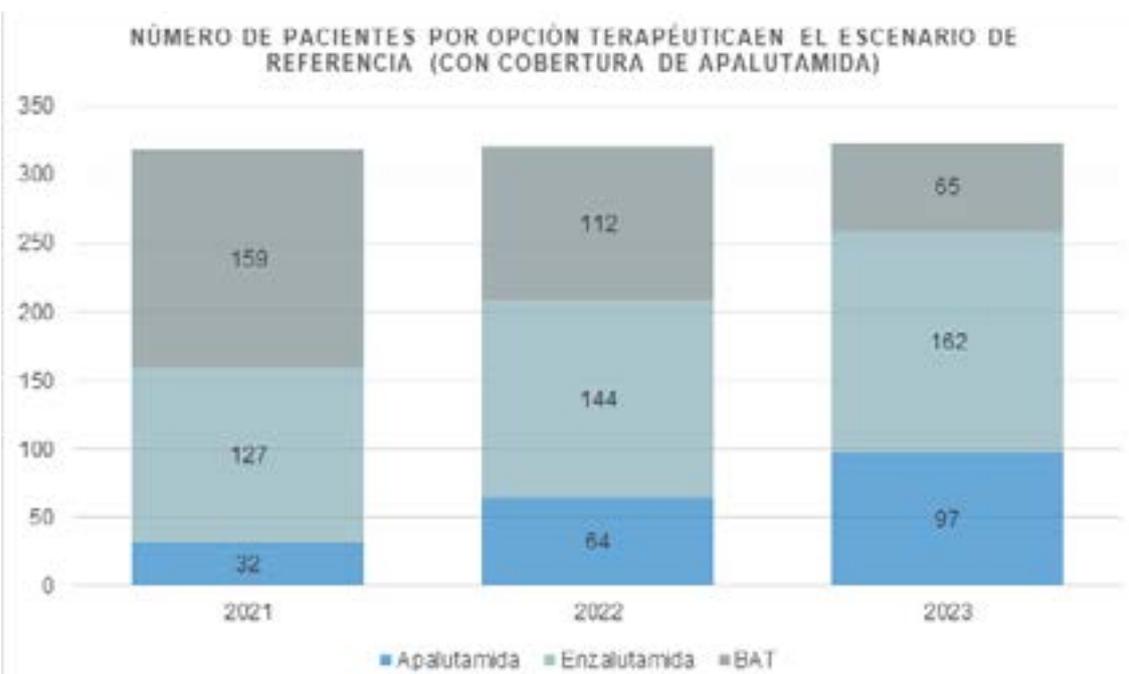
Para la estimación de las cuotas de mercado se utilizó el modelo provisto por el productor de la tecnología (Janssen Cilag), con ajustes según las consultas realizadas a los principales financiadores de esta tecnología (PAMI/INSSJP y obras sociales nacionales) sobre sus parámetros de prescripción/cobertura.

A continuación, se describen las cuotas de mercado asumidas por el modelo en el escenario de referencia (sin cobertura de apalutamida) y el escenario propuesto.

Cuota de mercado en el escenario de referencia (sin cobertura de apalutamida)			
Opción terapéutica	2021	2022	2023
Apalutamida	0%	0%	0%
Enzalutamida	40%	45%	50%
BAT (bloqueo androgénico)	60%	55%	50%



Cuota de mercado en el escenario de referencia (con cobertura de apalutamida)			
Opción terapéutica	2021	2022	2023
Apalutamida	10%	20%	30%
Enzalutamida	40%	45%	50%
TDA	50%	35%	20%



Los costos unitarios de los medicamentos considerados fueron calculados tomando el precio de salida del laboratorio (PSL) a partir del precio de venta al público (PVP) publicado en las bases de datos de Alfabet. Los valores corresponden a Julio de 2021 a un valor promedio en aquellos casos de encontrarse disponible comercialmente más de una marca. No se consideró tasa de inflación ni de descuento.

Costos de Adquisición			
Tratamientos	mg por unidad	Unidades por presentación	Costo por presentación (AR\$)
Apalutamida	60	120	\$ 394.590
Enzalutamida	40	120	\$ 438.004
Abiraterona	250	120	\$ 248.688
Docetaxel	80	1	\$ 36.755
Cabazitaxel	60	1	\$ 359.852
Acido Zolendrónico	4	1	\$ 14.249
Bicalutamida	50	30	\$ 6.816
Leuprolide	7,5	1	\$ 23.811

Las tasas de uso y costos utilizados para la administración y las líneas subsiguientes fueron utilizadas a partir del informe provisto por el productor de la tecnología, con ajustes propios según las guías de práctica clínicas relevadas y precios publicados en las bases de datos de AlfaBeta. Se consideró un valor de AR\$ 6.642 para la administración de quimioterapia endovenosa y AR\$ 1.576 en el caso de ser subcutánea/intramuscular.

Los resultados del impacto presupuestario acumulado entre 2021 y 2023 se exponen en la siguiente tabla:

Resultados del Caso Base	Año			Acumulado
	2021	2022	2023	
Pacientes elegibles	318	321	324	963
Costos Anuales Sin APALUTAMIDA (AR\$)				
Adquisición	723.622.609,25	1.400.161.422,66	2.015.192.313,81	4.138.976.345,72
Líneas Subsiguientes	79.833.689,79	328.673.407,99	633.418.075,26	1.041.925.173,05
Total	803.456.299,04	1.728.834.830,65	2.648.610.389,07	5.180.901.518,76
Costos Anuales Con APALUTAMIDA (AR\$)				
Adquisición	861.086.642,00	1.795.542.649,88	2.765.980.818,39	5.422.610.110,27
Líneas Subsiguientes	69.051.785,27	276.315.429,65	504.163.413,90	849.530.628,82
Total	930.138.427,28	2.071.858.079,53	3.270.144.232,29	6.272.140.739,10
Impacto presupuestario por categoría (AR\$)				
Adquisición	137.464.032,76	395.381.227,21	750.788.504,59	1.283.633.764,56
Líneas Subsiguientes	10.781.904,52	52.357.978,34	129.254.661,36	192.394.544,22
Total NETO	126.682.128,24	343.023.248,87	621.533.843,23	1.091.239.220,33
Porcentaje de incremento impacto presupuestario	15,77%	19,84%	23,47%	21,06%
Impacto presupuestario por paciente	398.371,47	1.068.608,25	1.918.314,33	1.133.166,38

Sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos), en relación al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costos-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias> - Enero 2021).

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un

gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2021; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación de 0,015% en el gasto total en salud³⁸⁻⁴⁰. Como valores adicionales derivados para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA Agosto 2020).

Siguiendo la comparación con estimaciones presupuestarias de referencia externa extrapoladas al sistema de salud argentino, la financiación de apalutamida en la población potencialmente beneficiada (193 pacientes) y condiciones modeladas en términos de costo de oportunidad requeriría sumar 6.153 gastos en salud per cápita por año, o limitaría el pago de 2.088 haberes jubilatorios mínimos anuales. En términos de impacto presupuestario incrementaría un 0,012% el gasto total en salud del país, ubicándose dentro del límite de presupuesto sanitario disponible para incorporación de innovación tecnológica.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluación de tecnología sanitaria

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) se encuentra realizando un informe sobre el uso de apalutamida bajo esta indicación.¹⁷ Actualmente la recomendación inicial de este documento preliminar sujeto a consulta pública es no recomendar su uso. Cabe aclarar que en el Reino Unido la darolutamida es el tratamiento estándar en esta situación clínica.

El Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó el uso de apalutamida en cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración con restricciones.²⁴ En su informe de posicionamiento terapéutico hace mención a que los pacientes candidatos deben cumplir los siguientes requisitos:

- Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA menor a 6 meses);
- Niveles de PSA ≥ 2 ng/ml, con niveles de testosterona bajo castración durante el tratamiento con agonista o antagonista LHRH o tras orquiectomía bilateral;
- Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico recomendable por PET-TAC colina, y sobre todo por el PSMA PET/TC;
- Buen estado funcional según la escala ECOG (valores 0 o 1);
- Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles;
- Análisis de las comorbilidades del paciente;
- Consideración de la medicación concomitante.

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

Guías de práctica clínica

Las guías de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) y Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) consideran el uso de apalutamida dentro de las opciones terapéuticas de los pacientes con cáncer de próstata no metastásico refractario a la castración con alto riesgo de metástasis junto a la enzalutamida y darolutamida (fármaco aún no comercializado en nuestro país).^{1,2,25} Existe consenso en considerar como pacientes de alto riesgo de desarrollar metástasis aquellos en los cuales se haya demostrado que el tiempo de duplicación del PSA (TDPSA) es menor a 10 meses. La selección del tratamiento debe basarse en el perfil de toxicidad y en una estrategia global. Debido al tratamiento prolongado a que los pacientes son sometidos y que son asintomáticos, es necesario tener en cuenta los posibles eventos adversos e informar correctamente al paciente. En Argentina la Asociación de Oncología Clínica (AAOC) recomienda en su guía agregar

enzalutamida o apalutamida a la TDA en pacientes de estas características.²⁶ La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el documento consenso multi-sociedades liderados por la Asociación Europea de Urología (EAU, su sigla del inglés *European Association of Urology*) y la Asociación Estadounidense de Urología (AUA, su sigla del inglés *American Urological Association*) también mencionan el uso de apalutamida entre las opciones terapéuticas para la misma indicación.^{25,27,28}

Políticas de cobertura

En Argentina la apalutamida en este contexto clínico no se encuentra mencionado específicamente en el Programa Médico Obligatorio, ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR).

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) no contempla el uso de apalutamida en este contexto clínico, estando actualmente en proceso de evaluación. Su uso tampoco es financiado por el Fondo Nacional de Medicamentos contra el Cáncer (CDF, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence Cancer Drugs Fund*).^{17,29} En Canadá, la Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendó su uso en esta situación clínica de manera condicional sólo si se logra una reducción de precios sobre el costo de adquisición que permita garantizar la costo efectividad en el contexto local.¹⁸ En este contexto clínico su uso se encuentra contemplado por los sistemas de salud públicos Alemania y Francia, pero fue denegado en Australia por no resultar costo efectivo.^{16,30}

En América Latina, México contempla su uso para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata refractario a la castración no metastásico.³¹ En Chile, un informe del Ministerio de Salud señala que en personas con cáncer de próstata no metastásico resistentes a la castración, se sugiere el tratamiento con terapia de deprivación androgénica (TDA) más inhibidores de receptor de andrógenos de segunda generación (apalutamida, enzalutamida o darolutamida).³² Sin embargo, aclara que en la actualidad no existe ningún mecanismo de financiamiento para los tratamientos farmacológicos mencionados en esta recomendación relacionada con el cáncer de próstata no metastásico.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que en pacientes con cáncer de próstata no metastásico refractario a la castración, la adición de apalutamida a la terapia de deprivación androgénica incrementa la sobrevida global y libre de enfermedad metastásica frente a la terapia de deprivación androgénica sola. Sin embargo, su utilización trae aparejado un incremento en la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 (principalmente rash, pérdida de peso, caídas y fracturas). Evidencia de moderada calidad proveniente de comparaciones indirectas señalan que probablemente no habría diferencias al compararse con enzalutamida o darolutamida en la efectividad pero existiendo diferencias entre el perfil de toxicidad en detrimento de apalutamida.

Las guías de práctica clínica y consensos relevados contemplan su utilización como una de las opciones junto a la enzalutamida o darolutamida sólo en pacientes en los cuales se demuestre que el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico es menor a 10 meses.

No se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado la costo efectividad de la apalutamida en pacientes con cáncer de próstata no metastásico en nuestro país. Estudios realizados en otros países concluyen que su uso no fue considerado costo efectivo o representa un alto impacto presupuestario. En algunos de estos países, en su cobertura fue denegada por no ser costo efectiva, o sólo fue autorizada luego de una reducción en el precio de venta.

Los resultados del AIP acumulado en los próximos tres años bajo esta perspectiva y considerando los supuestos asumidos, arrojan un incremento neto de AR\$ 1.091.239.220,33, con un incremento importante sobre criterios de referencia considerados para el país a través de extrapolación para incorporación de nuevas tecnologías tomados de otros sistemas sanitarios. Los costos incrementales generados por la adquisición de apalutamida se ven parcialmente contrarrestados por el ahorro de los costos de los tratamientos subsecuentes en el escenario de referencia.

ANEXO. DEFINICIONES DE ESCALAS Y DESENLACES.³³

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la muerte del paciente por cualquier causa.

Sobrevida libre de progresión (SLP): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor (desarrollo de metástasis a distancia, local o regional) basado en la clasificación RECIST v1.1 o la muerte del paciente.

Sobrevida libre de metástasis (SLM): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera detección de metástasis a distancia en las imágenes (evaluada mediante una revisión central ciega e independiente) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Sobrevida libre progresión sintomática: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la documentación de cualquiera de las siguientes circunstancias:

- a) desarrollo de un evento óseo: fractura patológica, compresión medular, o necesidad de intervención quirúrgica y/o radioterapia ósea; o
- b) progresión del dolor o empeoramiento de los síntomas relacionados con la enfermedad que requieran el inicio de una nueva terapia sistémica contra el cáncer; o
- c) desarrollo de síntomas clínicamente significativos debido a la progresión del tumor de manera locorregional que requiera intervención quirúrgica o de radioterapia.

Tiempo hasta el inicio de quimioterapia: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de inicio de la quimioterapia citotóxica para el cáncer de próstata.

REFERENCIAS

1. 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. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011
2. Freedman-Cass D, Shead DA, Schaeffer E, et al. *NCCN Guidelines Prostate Cancer (Version 2.2021)*.; 2021. Accessed June 4, 2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today. Estimated number of new cases of cancer in 2020. Accessed January 25, 2021. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
4. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases and death in 2020, Argentina. Cancer Today (Globocan 2020). Accessed March 8, 2021. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1
5. U.S. Food and Drug Administration. ERLEADA. New Drug Application (NDA): 210951. Accessed July 11, 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
6. European Medicines Agency. Erleada | apalutamide. Accessed July 11, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
7. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Disposición 8062-20. Accessed July 11, 2021. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2020/Dispo_8062-20.pdf
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/nejmoa1715546
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(1):150-158. doi:10.1016/j.eururo.2020.08.011
10. Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1404-1416. doi:10.1016/S1473-0456(18)30456-X
11. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(11):1892-1900. doi:10.1007/s10147-020-01777-9
12. Kumar J, Jazayeri SB, Gautam S, 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. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2020;38(11):826-834. doi:10.1016/j.urolonc.2020.03.022
13. Liu Z, Zhang T, Ma 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*. Published online 2020. doi:10.1097/COC.0000000000000660
14. Halabi S, Jiang S, Terasawa E, et al. Indirect Comparison of Darolutamide versus Apalutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. Published online April 5, 2021. doi:10.1097/ju.0000000000001767
15. Institute for Clinical and Economic Review. *Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Effectiveness and Value Final Evidence Report* .; 2018. Accessed July 5,

2021. <https://icer-review.org/programs/midwest-cepac/>.

16. Australian Government. Department of Health, Department of Health and Ageing. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Apalutamide: Tablet 60 mg; Erlyand®. Accessed June 4, 2021. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/apalutamide-tablet-60-mg-erlyand>
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Apalutamide with Androgen Deprivation Therapy for Treating Prostate Cancer (Appraisal Consultation Document)*.; 2021. Accessed June 4, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10423/documents/129>
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Erleada for Castrate Resistant Prostate Cancer . Accessed June 4, 2021. <https://cadth.ca/erleada-castrate-resistant-prostate-cancer-details>
19. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Estimaciones y proyecciones de población. Total del país. 2010-2040. Accessed November 29, 2020. <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>
20. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Cancer Today: Estimated number of prevalent cases in 2018, Argentina. Accessed November 29, 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=32&key=asr&sex=0&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1
21. M K, C H, ED C. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180-1192. doi:10.1111/J.1742-1241.2011.02799.X
22. M N, J H, ME T, et al. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer: evidence that Gleason score 6 cancer can evolve to lethal disease. *Cancer*. 2013;119(16):2990-2998. doi:10.1002/CNCR.28102
23. Rohini KH, Cetin K, Pirolli M, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. *Can J Urol*. 2015;22(4):7858-7864.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (V1). Accessed June 4, 2021. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_5-2021-Erleada.pdf?x47706
25. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *J Urol*. 2021;205(1):22-29. doi:10.1097/JU.0000000000001376
26. Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC). *Recomendaciones Actuales Para El Tratamiento Oncológico 2020-2021*.; 2020. Accessed June 25, 2021. https://doc-0s-5o-docs.googleusercontent.com/docs/securesc/j8asn1r2qd0dec25onh1h62oq8c3uamu/9po77bhsra-cjljq6rhhbkqdejq608lhml/1624642800000/18109499594704262305/18013305553123740449/1CiY1Ne27caNLda_i9vq84-EQQgfCcW0c?e=open&authuser=0&nonce=rmg1qlulueaa&user=18013305553123740449&hash=f3jss7jldcsecdl2rrrb6i2h59nm8uj6
27. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23(5):969-979. doi:10.1007/s12094-021-02561-5
28. European Association of Urology. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Accessed June 4, 2021. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V3.pdf>
29. NHS England. National Cancer Drugs Fund list` (version 1.182). Accessed June 25, 2021. <https://www.england.nhs.uk/publication/national-cancer-drugs-fund-list/>
30. Haute Autorité de Santé. ERLEADA (apalutamide). SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA

TRANSPARENCE. Accessed June 4, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3076072/fr/erlea-da-apalutamide

31. Secretaria de Gobernación de México. DÉCIMA actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Accessed June 25, 2021. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5605475&fecha=20%2F11%2F2020
32. Ministerio de Salud de Chile. Guías Clínicas AUGE. Problema de Salud N°28: Cáncer Próstata. Accessed June 25, 2021. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/cancer-de-prostata/recomendaciones-grade/>
33. Clinical Trials.gov. U.S. National Library of Medicine. NCT01946204: A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer . Accessed July 19, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>

www.argentina.gob.ar/salud