

prosta vision

Diálogos de cambio e innovación en el cáncer de próstata

Experiencia de un caso clínico real de **UN PACIENTE CON CPHSm GANGLIONAR M1a**

Caso clínico real

Servicio multidisciplinar del Hospital Vall de Hebron

Dra. Mercè Cuadras Solé-Urología

Dr. Ignacio Navales Mateu-Medicina nuclear

Dr. Josep Garre Cristau-Oncología radioterápica

Dra. Anna Albertí Sancho-Radiodiagnóstico

Dr. David Humberto Marmolejo Castañeda-Oncología médica

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

CONFLICTO DE INTERESES

- He proporcionado asesoramiento científico a
- He participado en reuniones médicas organizadas por
- He recibido fondos para investigación de
- He recibido pagos por presentaciones y asesoría de
- Recibo honorarios por esta presentación



HISTORIAL

Imagen de paciente ficticio creado solo para fines formativos

LUIS*, **63 años**

- No alergias medicamentosas conocidas.
- **Hábitos tóxicos adictivos:** No fumador.
- **Antecedentes familiares:** neoplasia diseminada.
Padre diagnosticado a los 71 años (probable biliopancreático).
- **Medicación habitual:** No precisa.

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Imagen de paciente ficticio creado solo para fines formativos

SE REALIZA RM DE PRÓSTATA

En zona periférica posterolateral y periférica anterior del tercio medio y ápex derecho se observa un nódulo de 10mm, hiperintenso y con restricción.

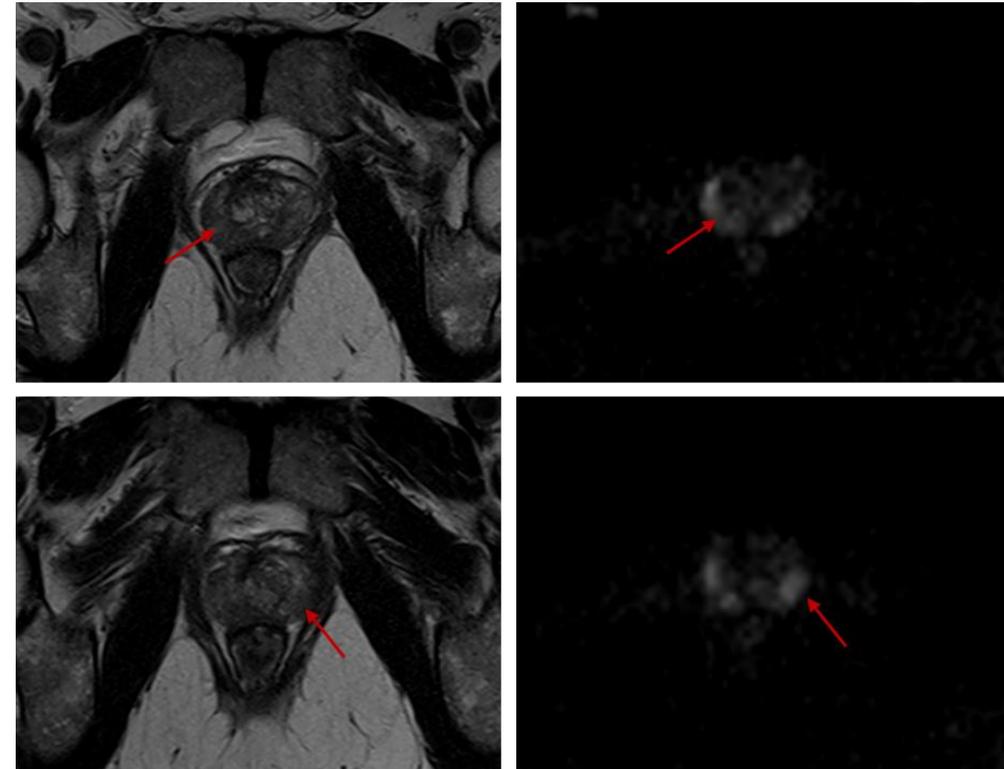
En zona periférica posteromedial y periférica posterolateral de ápex izquierdo se observan 2 lesiones de 8 y 6mm, hiperintensos y con restricción.

Múltiples lesiones hipointensas en T2, que muestran restricción en DWI de tamaño <15mm.

Conclusión: PI-RADS 4.

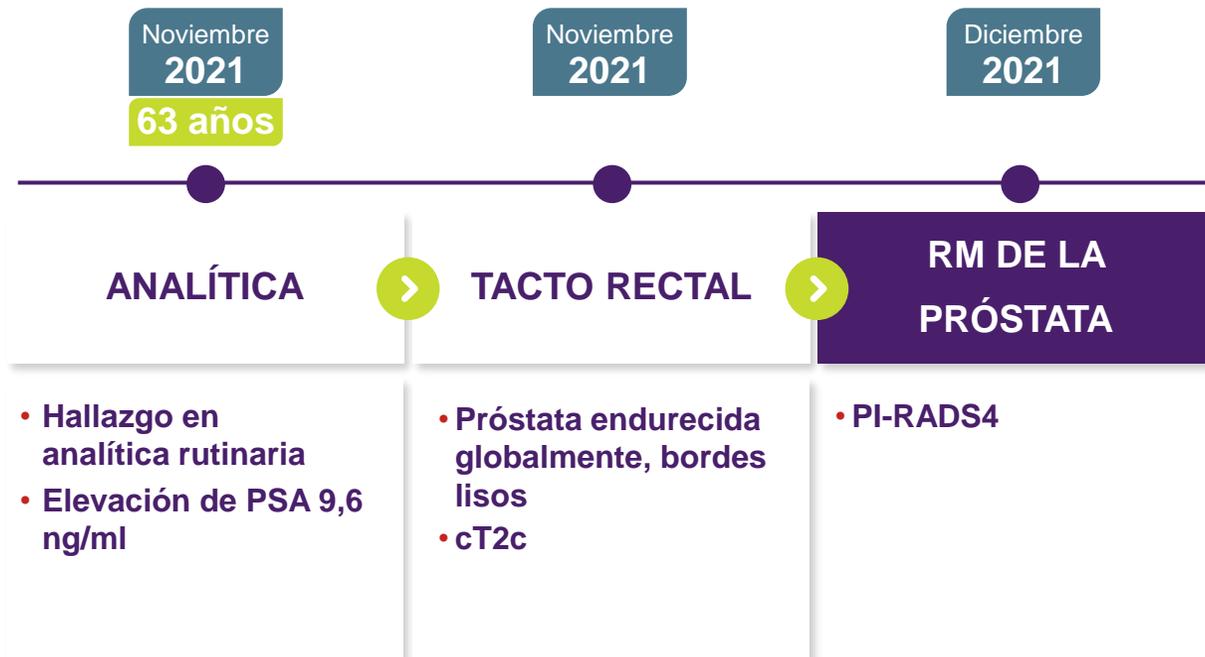
Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

DWI: Difusión por resonancia magnética por sus siglas en inglés; **RM:** resonancia magnética; **PI-RADS:** Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés



Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: Resonancia Magnética; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés

SE DECIDE REALIZAR BIOPSIA DE PRÓSTATA

Lóbulo derecho →	Lóbulo izquierdo →
<p>Ápex: ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, ISUP3 GLEASON 7 (4+3), 2 / 2 cilindros. SIN IvPN</p> <p>Tercio medio: ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, ISUP4 GLEASON 8 (4+4), 1 / 2 cilindros</p> <p>Base: ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, ISUP4 GLEASON 8 (4+4), 2 / 2 cilindros. CON IvPN</p>	<p>Ápex: ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, ISUP3 GLEASON 7 (4+3), 2 / 2 cilindros. CON IvPN</p> <p>Tercio medio: Parénquima prostático sin cambios relevantes</p> <p>Base: ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, ISUP4 GLEASON 8 (4+4), 2 / 2 cilindros. CON IvPN</p>

RECOMENDACIONES GUÍAS EAU 2025 PARA LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA PRÓSTÁTICA

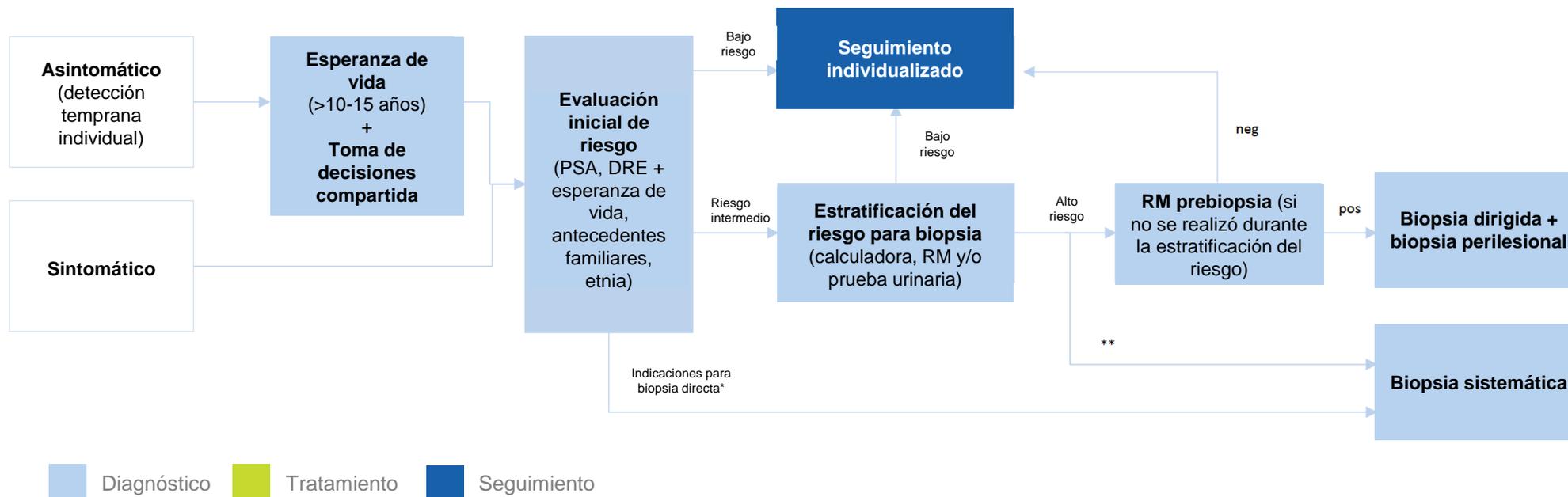


Figura 5.1 extraída de Cornford P, *et al.* EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2025. Figura original disponible en anexos.

*PSA >50, cT3-4. ** Si no se dispone de RM / no es posible.

DRE: examen digital rectal por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: resonancia magnética.

1. Cornford P, *et al.* EAU - EANM- ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2025. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> [último acceso: mayo 2025].

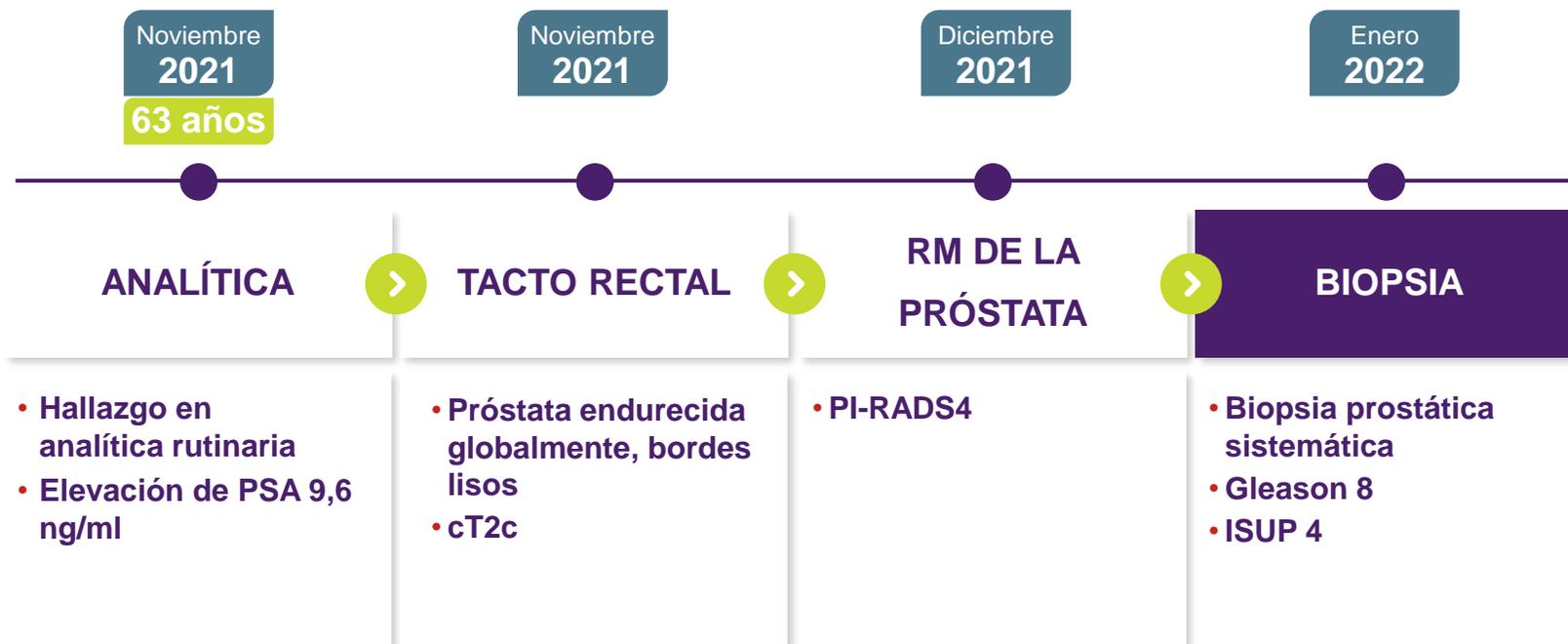
¿CÓMO DEFINIMOS EL RIESGO?

¿Cómo clasificaríamos a este paciente según los grupos de riesgo definidos en las guías EAU 2025?

Definición				
Riesgo bajo	Riesgo intermedio		Riesgo alto	
Grado ISUP 1 y PSA < 10 ng/ml and cT1-2a	Grado ISUP 2 y PSA < 10 ng/mL y cT1-2b ○ Grado ISUP 1 y PSA 10-20 ng/mL y cT1-2b ○ Grado ISUP 1 y PSA < 10 ng/mL y cT2b	Desfavorable Grado ISUP 2 y PSA 10-20 ng/mL y cT1-2b ○ Grado ISUP 3 y cT1- 2b	Grado ISUP 4/5 ○ PSA > 20 ng/mL ○ cT2c	cT3-4 y/o cN+ cualquier grado ISUP cualquier PSA
Localizado				Localmente avanzado

Tabla 4.3 extraída de Cornford P, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2025. Figura original disponible en anexos.

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL

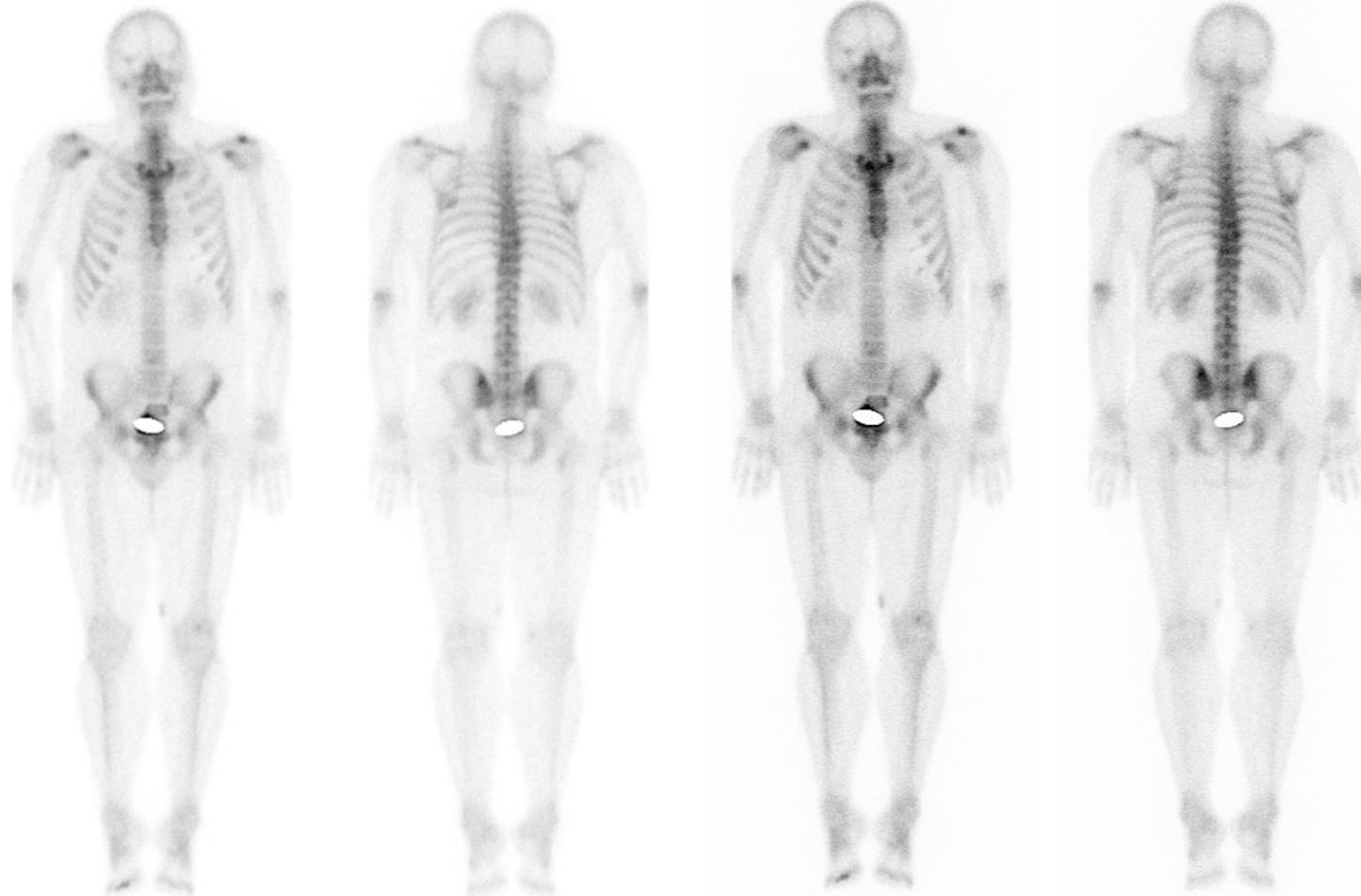


Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: resonancia magnética;

GAMMAGRAFÍA ÓSEA

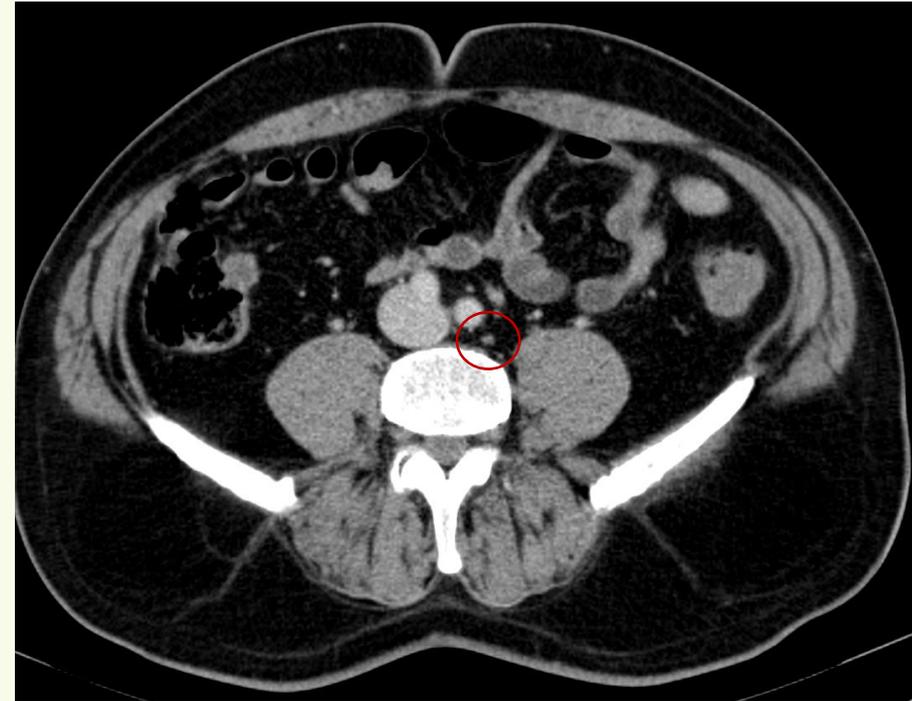
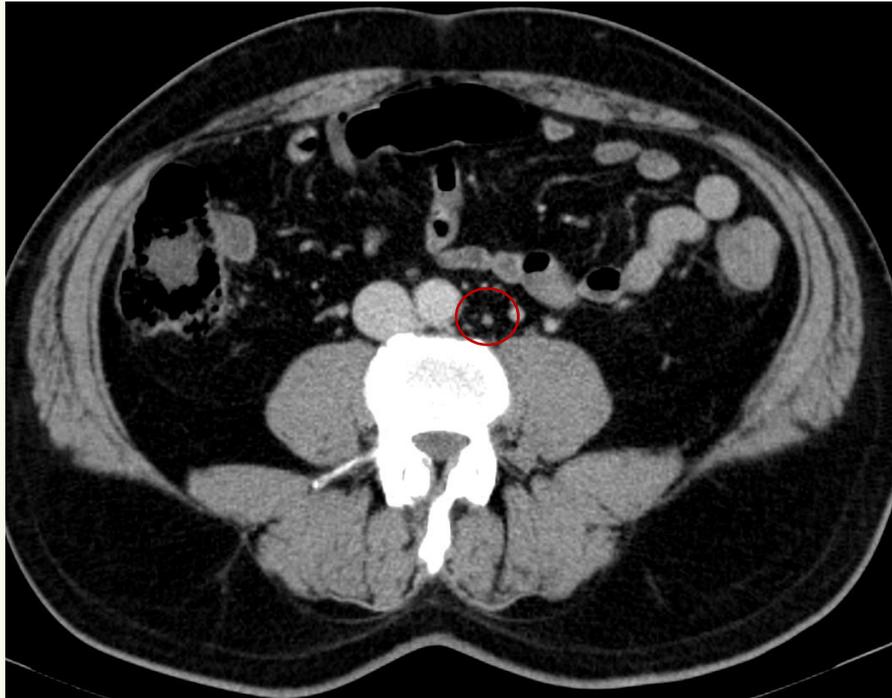
Sin evidencia de afectación ósea metastásica.



Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

TC TORAX-ABDOMEN-PELVIS

Exploración sin alteraciones significativas ni sugestivas de M1.



Ganglios inespecíficos milimétricos de aspecto no patológico.

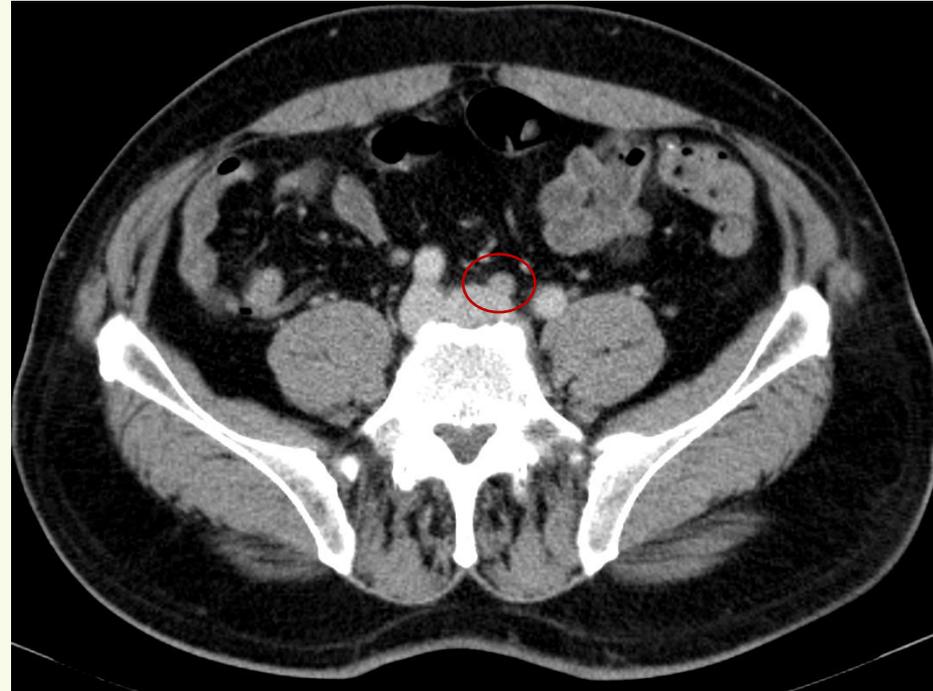
Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

TC: tomografía computarizada

TC TORAX-ABDOMEN-PELVIS

Exploración sin alteraciones significativas ni sugestivas de M1.



Pequeña adenopatía en cadena ilíaca
común izquierda no concluyente

Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

RECOMENDACIONES GUÍAS EAU 2025 PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Recomendaciones	Grado de recomendación
<i>Cualquier grupo de riesgo</i>	
Utilizar la RM previa a la biopsia para obtener información sobre la estadificación local	Débil
<i>Enfermedad localizada de bajo riesgo</i>	
No utilizar imágenes adicionales para la estadificación	Fuerte
<i>Enfermedad localizada de riesgo intermedio</i>	
Para los pacientes con enfermedad del grupo 3 del grado ISUP, realizar PT/TC-PSMA si está disponible para aumentar la precisión o, al menos, realizar imagen abdominopélvica por cortes y gammagrafía ósea.	Débil
<i>Enfermedad localizada de alto riesgo/enfermedad localmente avanzada</i>	
Realizar un cribado de metástasis utilizando PET/TC-PSMA si está disponible y al menos imagen abdominopélvica transversal y gammagrafía ósea	Fuerte

Tabla 5.8.5 extraída de Cornford P, *et al.* EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2025. Figura original disponible en anexos.

PET/TC PSMA EN PACIENTES CON CP DE ALTO RIESGO ANTES DE UNA CIRUGÍA O RADIOTERAPIA CON INTENCIÓN CURATIVA (ProPSMA): UN ESTUDIO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO Y MULTICÉNTRICO¹

Estudio multicéntrico, aleatorizado, de dos brazos, que incluyó a hombres con CP confirmado por biopsia y características de alto riesgo en diez hospitales de Australia, cuyo objetivo fue investigar si la nueva técnica de imagen PET/TC PSMA podría mejorar la precisión y afectar la gestión del tratamiento¹

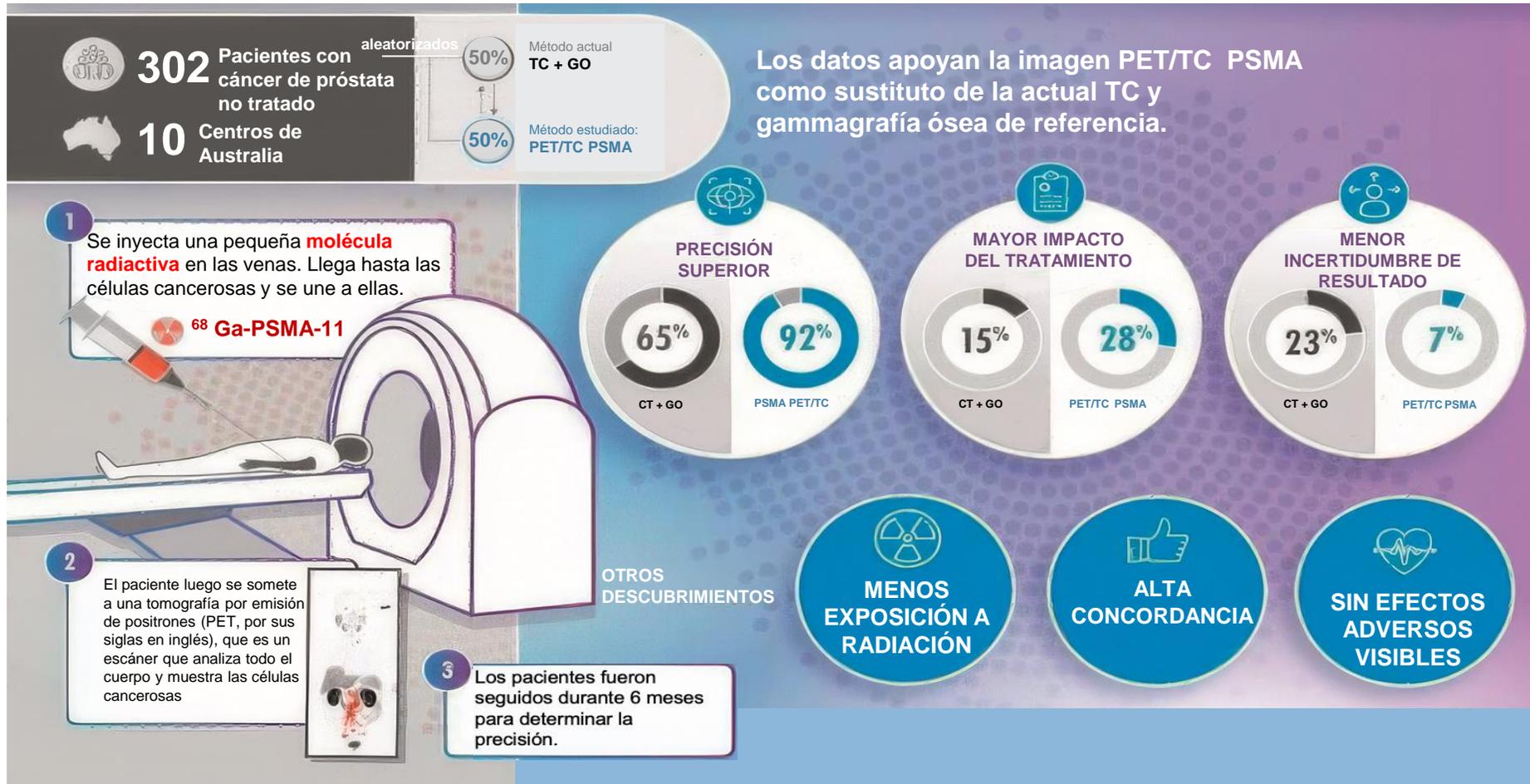
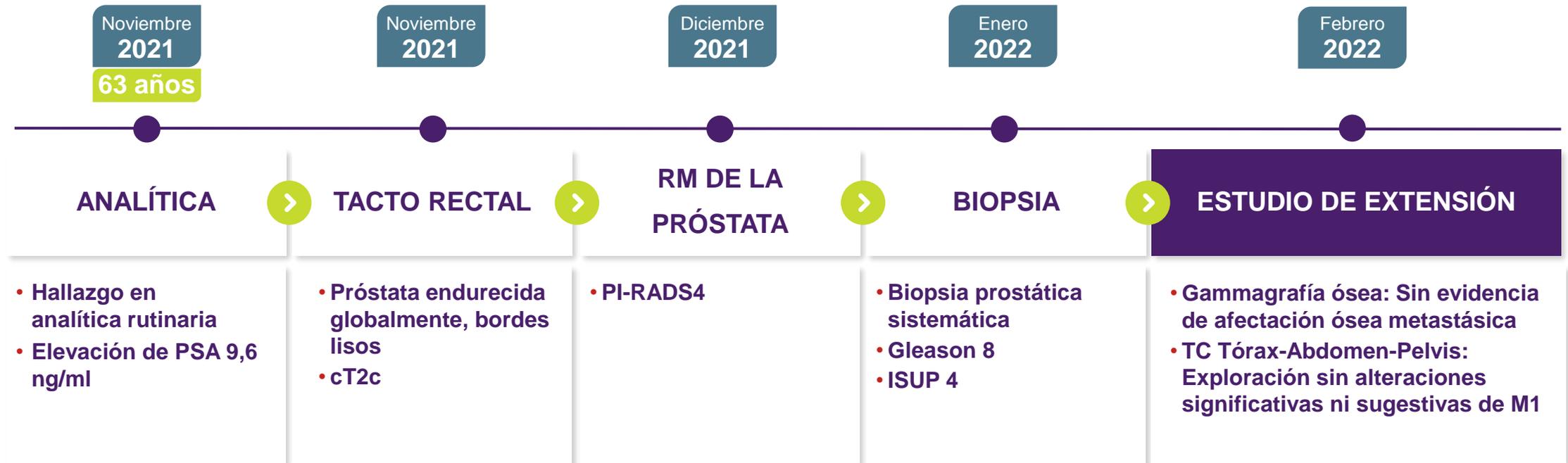


Figura 18.4 extraída de Bodei L, *et al.* Radiopharmaceutical Therapy. 2023. Figura original disponible en anexos.

CP: cáncer de próstata; PET: Tomografía por Emisión de Positrones por sus siglas en inglés; PSMA: antígeno prostático específico de membrana por sus siglas en inglés; TC: tomografía computarizada.
 1. Hofman MS, Lawrentschuck N, Colin Tang RJF, *et al.* Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. 2. Bodei L, Lewis js, Zeglis Bm. *Radiopharmaceutical Therapy.* 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-031-39005-0_1

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: resonancia magnética, TC: tomografía computarizada.

TRATAMIENTO

Se realiza prostatectomía radical robótica y linfadenectomía pélvica en centro privado.

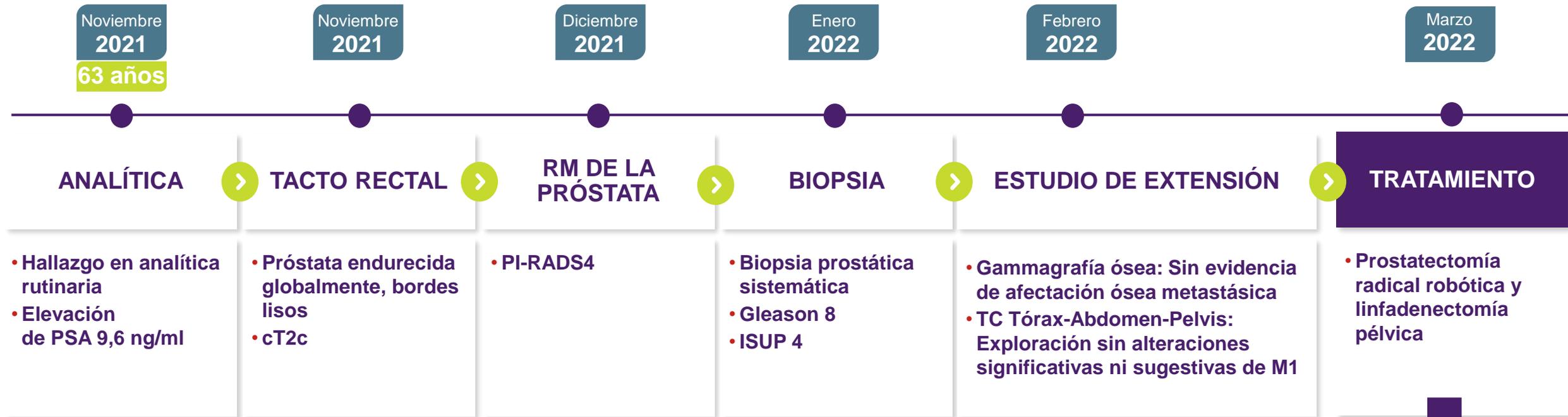
ADENOCARCINOMA ACINAR DE
PRÓSTATA GLEASON 9 (4+5) BILATERAL, **ISUP 5.**

INVASIÓN VASCULAR, PERINEURAL,
INFILTRACIÓN DE VESÍCULAS SEMINALES.
0/13 GANGLIOS.

MÁRGEN DE RESECCIÓN, APICAL Y CIRCUNFERENCIAL IZQUIERDOS,
EN CONTACTO CON EL TUMOR (EXTRAPROSTÁTICO) (R1)

TNM: pT3bN0M0 (por técnicas convencionales)

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Las Guías EAU 2025 recomiendan para el manejo de la enfermedad localizada de alto riesgo:¹

- La Prostatectomía radical en pacientes seleccionados como parte de una terapia multimodal

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: resonancia magnética, TC: tomografía computarizada;

1. Cornford P, et al. EAU - EANM- ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2025. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> [último acceso: mayo 2025].

Johnson & Johnson

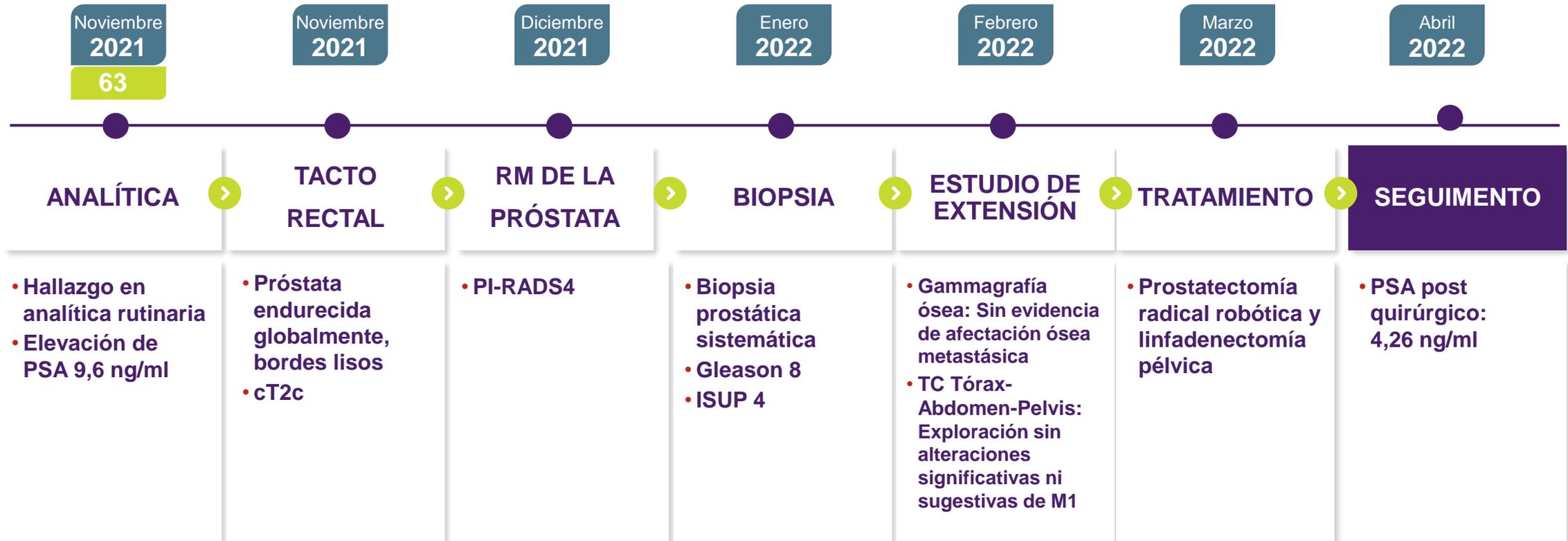
**PSA al mes de la cirugía:
4,26 ng/ml**

Se indica realización
de pruebas de revaloración
con PET-Colina.



Imagen de paciente ficticio creado solo para fines formativos

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL

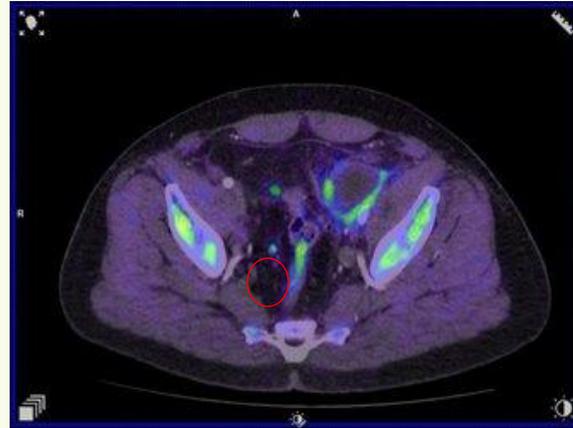


Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

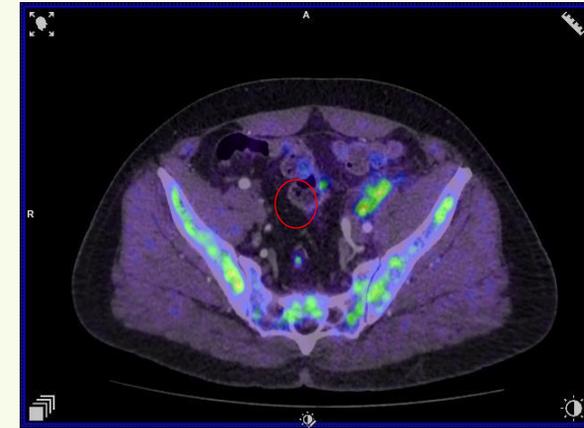
ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: Resonancia Magnética; TC: tomografía computarizada.

SEGUIMIENTO – REVALORACIÓN POR TÉCNICAS DE IMAGEN DE NUEVA GENERACIÓN

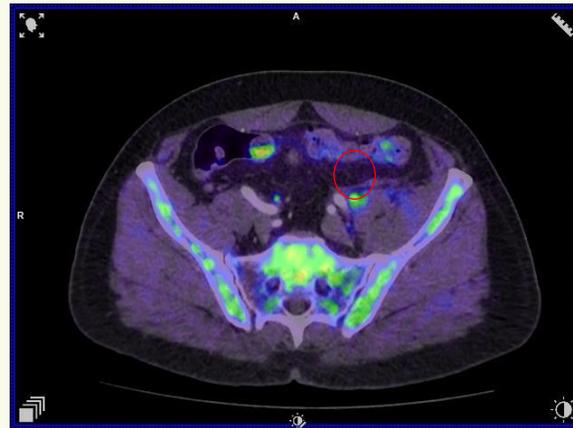
PET/TC Colina:



Espacio pararrectal
Territorios fuera del campo de linfadenectomía electiva



Espacio presacro



Cadena ilíaca externa izquierda

Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

PET: tomografía por emisión de positrones por sus siglas en inglés; PSMA: antígeno prostático específico de membrana por sus siglas en inglés.

SEGUIMIENTO

PET/TC Colina:



Adenopatía en cadena Ilíaca común izquierda.

Primer territorio de drenaje ganglionar considerado como metastásico (M1a).

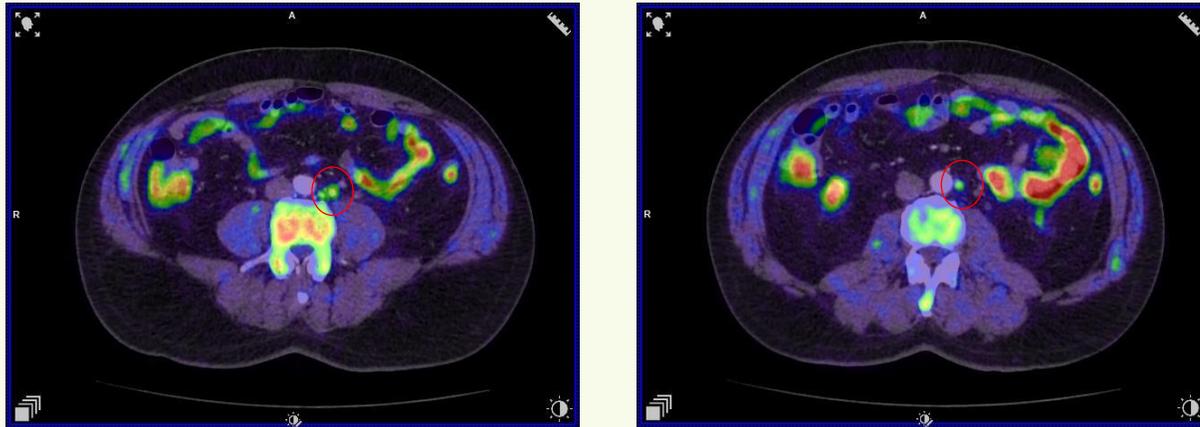
Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

PET: tomografía por emisión de positrones por sus siglas en inglés; **PSMA:** antígeno prostático específico de membrana por sus siglas en inglés.

SEGUIMIENTO

PET/TC Colina:



Adenopatías patológicas metastásicas en el retroperitoneo (región paraaórtica)

Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

PET: tomografía por emisión de positrones por sus siglas en inglés; **PSMA:** antígeno prostático específico de membrana por sus siglas en inglés.

SEGUIMIENTO

PET/TC Colina:



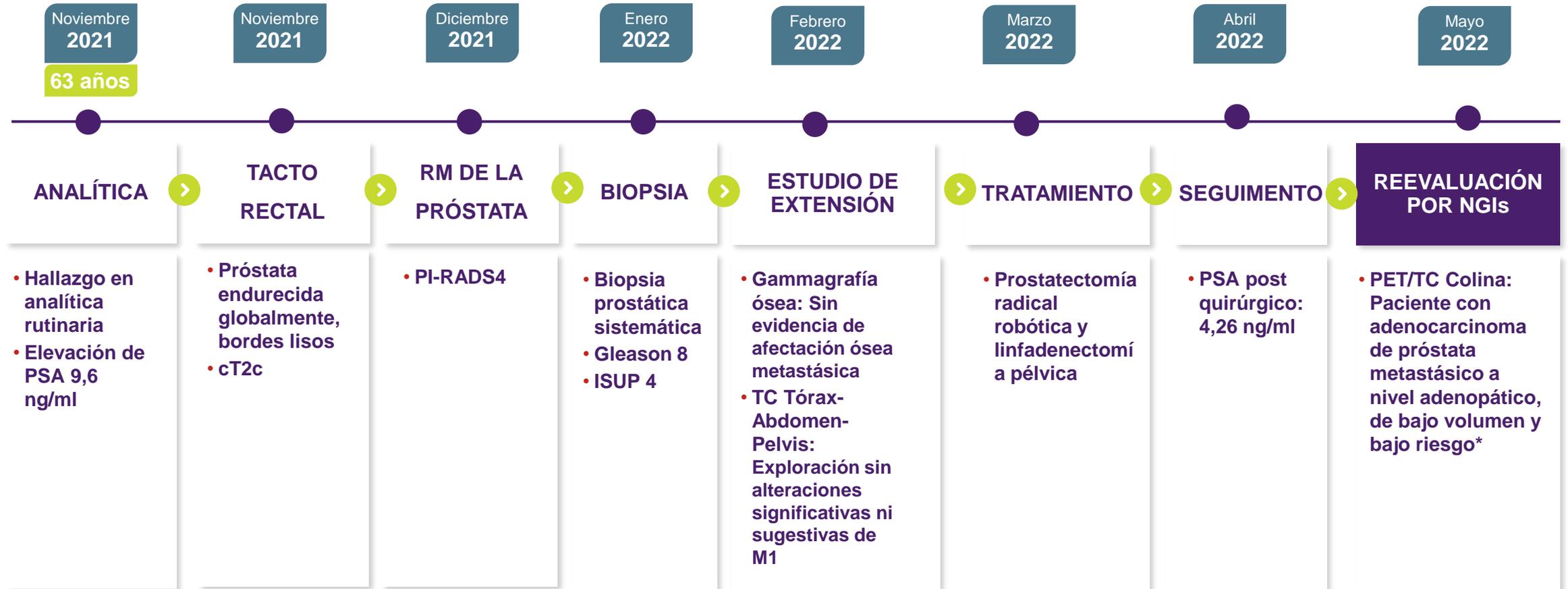
Múltiples adenopatías hipermetabólicas pélvicas (cadenas ilíacas externa bilaterales, presacra y pararrectal derechas) **y metastásicas en cadena ilíaca primitiva izquierda y en el retroperitoneo**

Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

PET: tomografía por emisión de positrones por sus siglas en inglés; **PSMA:** antígeno prostático específico de membrana por sus siglas en inglés.

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

*Según Criterios CHAARTED (volumen) y LATITUDE (riesgo).

ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; NGI: técnicas de imagen de nueva generación por sus siglas en inglés; PET: Tomografía por Emisión de Positrones por sus siglas en inglés; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: Resonancia Magnética; TC: tomografía computarizada.

A fecha 2025 ¿Hubierais considerado otra técnica de imagen, como PET/TC PSMA, en lugar de PET/TC Colina para la estadificación?

¿Cómo creéis que impacta la disponibilidad de PET/TC PSMA en la práctica clínica y en la selección de tratamiento?

¿Cuál sería tu objetivo principal con este paciente?



Imagen de paciente ficticio creado solo para fines formativos

¿Qué opciones de tratamiento podemos ofrecer a este paciente?



Imagen de paciente ficticio creado solo para fines formativos

EL TRATAMIENTO CON



ESTÁ RECOMENDADO POR LAS GUÍAS EAU 2025¹



ERLEADA® está indicado en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de metástasis^S y en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación de deprivación androgénica (TDA)¹



Johnson&Johnson

ESTUDIO TITAN: ERLEADA® EN CPHSm^{1,2}



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer

Kim N. Chi, M.D., Neeraj Agarwal, M.D., Anders Bjartell, M.D.,
Byung Ha Chung, M.D., Andrea J. Pereira de Santana Gomes, M.D.,
Robert Given, M.D., Álvaro Juárez Soto, M.D., Axel S. Merseburger, M.D.,
Mustafa Özgüroğlu, M.D., Hirotugu Uemura, M.D., Dingwei Ye, M.D.,
Kris DePrince, M.D., Vahid Naini, Pharm.D., Jinhui Li, Ph.D., Shinta Cheng, M.D.,
Margaret K. Yu, M.D., Ke Zhang, Ph.D., Julie S. Larsen, Pharm.D.,
Sharon McCarthy, B.Pharm., and Simon Chowdhury, M.D.,
for the TITAN Investigators*

**Mediana de seguimiento:
22,7 meses¹**

original reports

Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study

Kim N. Chi, MD¹; Simon Chowdhury, MD, PhD²; Anders Bjartell, MD, PhD³; Byung Ha Chung, MD, PhD⁴;
Andrea J. Pereira de Santana Gomes, MD⁵; Robert Given, MD⁶; Álvaro Juárez Soto, MD⁷; Axel S. Merseburger, MD, PhD⁸;
Mustafa Özgüroğlu, MD⁹; Hirotugu Uemura, MD, PhD¹⁰; Dingwei Ye, MD, PhD¹¹; Sabine Brookman-May, MD^{12,13};
Suneel D. Mundle, PhD¹⁴; Sharon A. McCarthy, BPharm¹⁵; Julie S. Larsen, PharmD¹⁶; Weili Sun, MD, PhD¹⁷; Katherine B. Bevans, PhD¹⁸;
Ke Zhang, PhD¹⁹; Nibedita Bandyopadhyay, PhD¹³; and Neeraj Agarwal, MD¹⁷

Check for updates

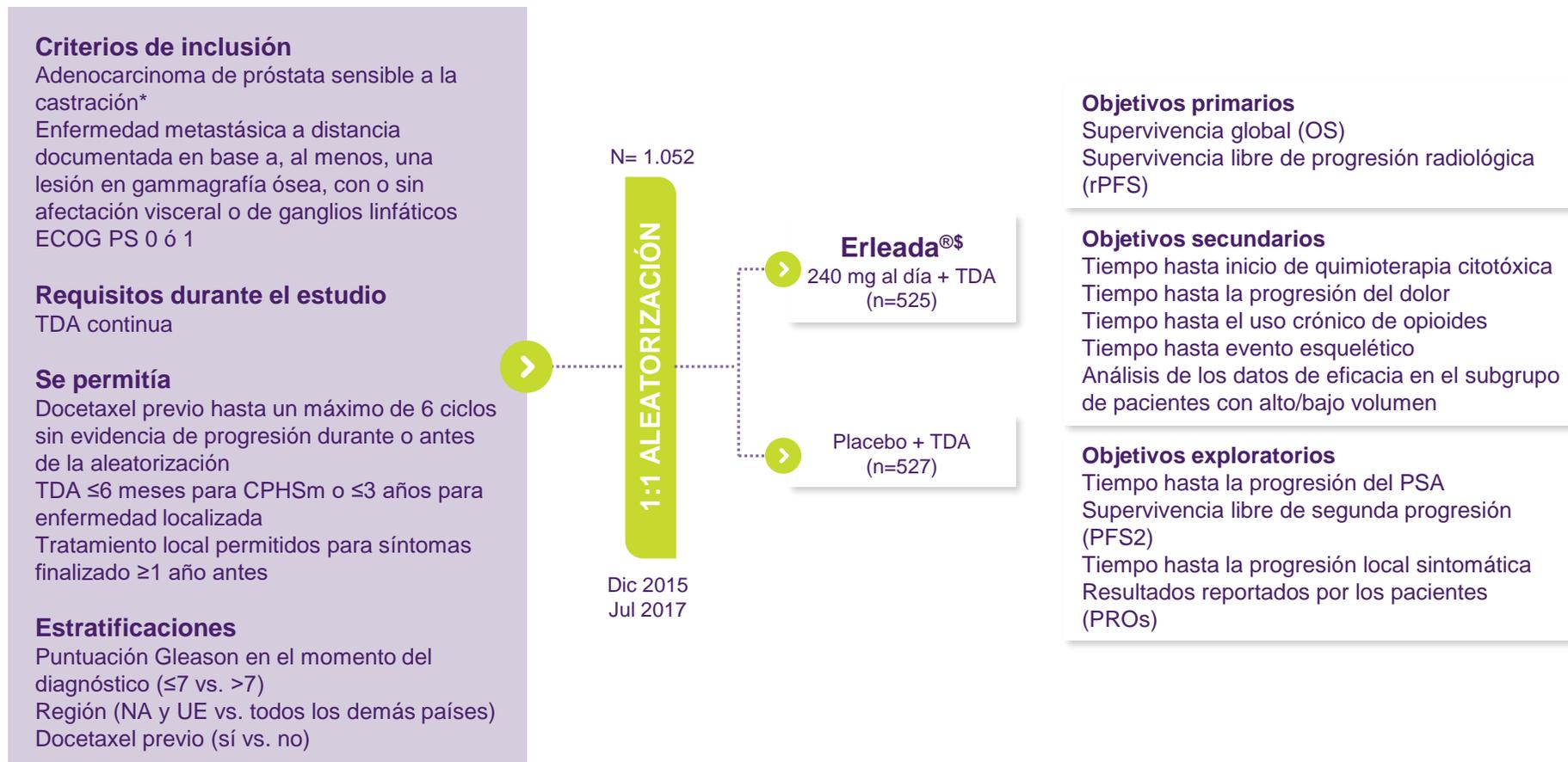
**Mediana de seguimiento:
44 meses²**

*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Chi KN, *et al.* Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;81(1):13–24; 2. Chi KN, *et al.* Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2294-2303

DISEÑO DEL ESTUDIO TITAN



*Los pacientes no estaban recibiendo TDA en el momento de la progresión a enfermedad metastásica.

Se excluyó a los pacientes con angina grave, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, eventos tromboembólicos arteriales o venosos, historial o predisposición a convulsiones o arritmias ventriculares recientes.

\$Apalutamida + TDA.

Figura creada a partir de los datos de Chi KN, *et al.* N Engl J Med. 2019.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **ECOG PS:** estado funcional según la Eastern Cooperative Oncology Group por sus siglas en inglés; **NA:** Norteamérica; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica; **UE:** Unión Europea.

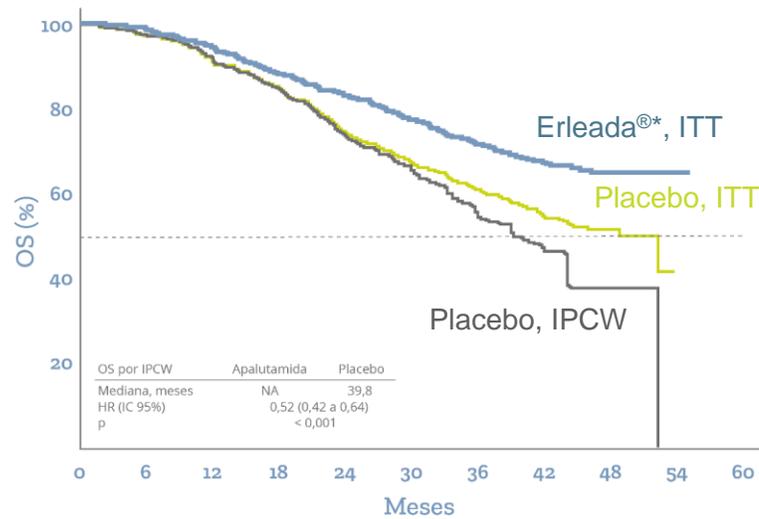
1. Chi KN, *et al.* Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24.



ERLEADA®* AUMENTA SIGNIFICATIVAMENTE LA OS¹

OS tras el ajuste por *crossover* de 39,5% de pacientes del grupo placebo que pasaron a recibir Erleada®* tras la apertura del ciego¹

OS ajustado por *crossover*^{1**}



N° en riesgo

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Apalutamida	525	513	489	452	425	394	362	227	52	3	0
Placebo	527	510	474	436	374	339	301	181	43	0	0

Figura extraída de Chi KM, et al. J. Clin Oncol. 2021. Figura original disponible en anexos.

Reducción del riesgo de muerte[§]

↓ 48%

HR: 0,52 (IC 95%: 0,42-0,64; p<0,0001)

Mediana de seguimiento del análisis final: 44 meses

*Apalutamida + TDA.

**En base a los resultados del análisis primario, el comité independiente recomendó de manera unánime abrir el estudio y permitir que los pacientes tratados con placebo sin progresión pudieran recibir apalutamida en fase abierta. Para estimar el efecto del tratamiento sobre la OS se realizó un análisis IPCW para ajustar el posible efecto de confusión en presencia de *crossover*.¹

§Comparativa de Erleada®* vs. placebo IPCW.

HZ: Hazard ratio; IPCW: probabilidad inversa de censura ponderada por sus siglas en inglés; IC: intervalo de confianza; ITT: por intención de tratar por sus siglas en inglés; OS: supervivencia global por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Chi KN, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021;39(20):2294-2303

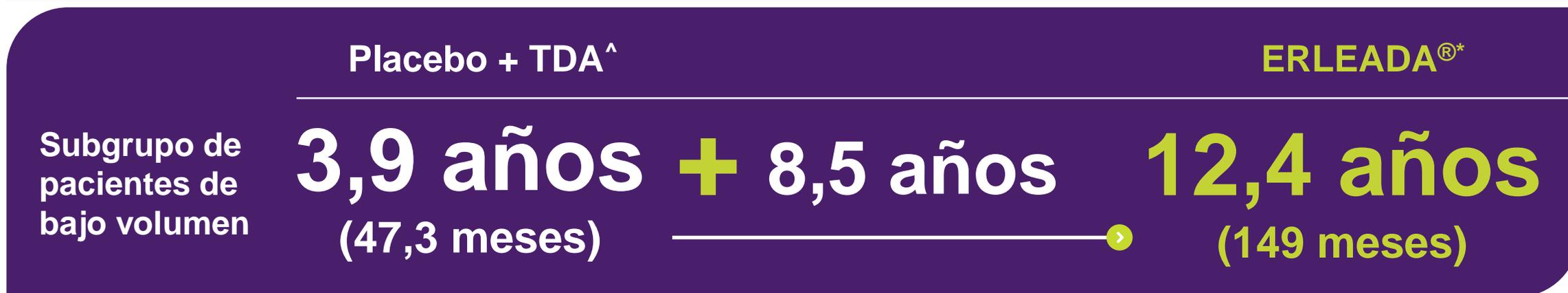


EMUC 2024

EXTRAPOLACIÓN DE LOS DATOS ESTIMADOS DE OS A PARTIR DE LOS DATOS DEL ESTUDIO DE EXTENSIÓN A LARGO PLAZO DEL ESTUDIO TITAN¹

- Tras el análisis de supervivencia final de TITAN, se incluyó a todos los pacientes que seguían estando en tratamiento con Erleada^{®*} en una fase de extensión a largo plazo (LTE)¹
- El objetivo de este análisis fue actualizar la extrapolación de OS utilizando modelos paramétricos a partir de los datos recogidos en la fase LTE de los pacientes que fueron inicialmente aleatorizados a Erleada^{®*} (n=137)¹

ERLEADA^{®*} podría proporcionar una mediana extrapolada de OS en pacientes con bajo volumen de la enfermedad de^{1^}:



[^]Con ajuste de crossover de PBO a Erleada[®] mediante IPTW. *Apalutamida + TDA.

Los datos disponibles del estudio TITAN y la LTE permitieron obtener información adicional sobre el uso a largo plazo de Erleada[®] en CPHSm. Los datos de la fase LTE incluían las fechas de dispensación del fármaco y de defunción. Se estimó la mediana de OS para los brazos de Erleada[®] y PBO más allá del tiempo de seguimiento del estudio TITAN usando modelos validados de supervivencia ajustados. La OS se obtuvo para la población ITT tratada con Erleada[®] o PBO, con o sin ajuste del cruce de PBO a Erleada[®] usando IPTW y también para los subgrupos alto volumen, bajo volumen, alto volumen sincrónico y alto volumen metacrónico.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **IPTW:** probabilidad inversa de la ponderación del tratamiento por sus siglas en inglés; **ITT:** intención de tratar por sus siglas en inglés; **LTE:** extensión a largo plazo por sus siglas en inglés; **PBO:** placebo; **OS:** supervivencia global por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Juárez Soto, *et al.* Updated Overall Survival Estimates Leveraging Long-Term Extension Data From the TITAN Study Evaluating Apalutamide Versus Placebo in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Patients. Presentado en EMUC 2024. Poster P150.

Johnson & Johnson



EL TRATAMIENTO CON ERLEADA®* RESULTA EN UN DESCENSO DEL PSA RÁPIDO, PROFUNDO Y DURADERO EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES¹

Se observó un descenso más rápido y profundo del PSA con Erleada®* en comparación con placebo¹

Porcentaje de pacientes tratados con Erleada®* en el ensayo TITAN que alcanzaron PSA 90 o PSA ≤ 0,2 ng/ml^{1,2}

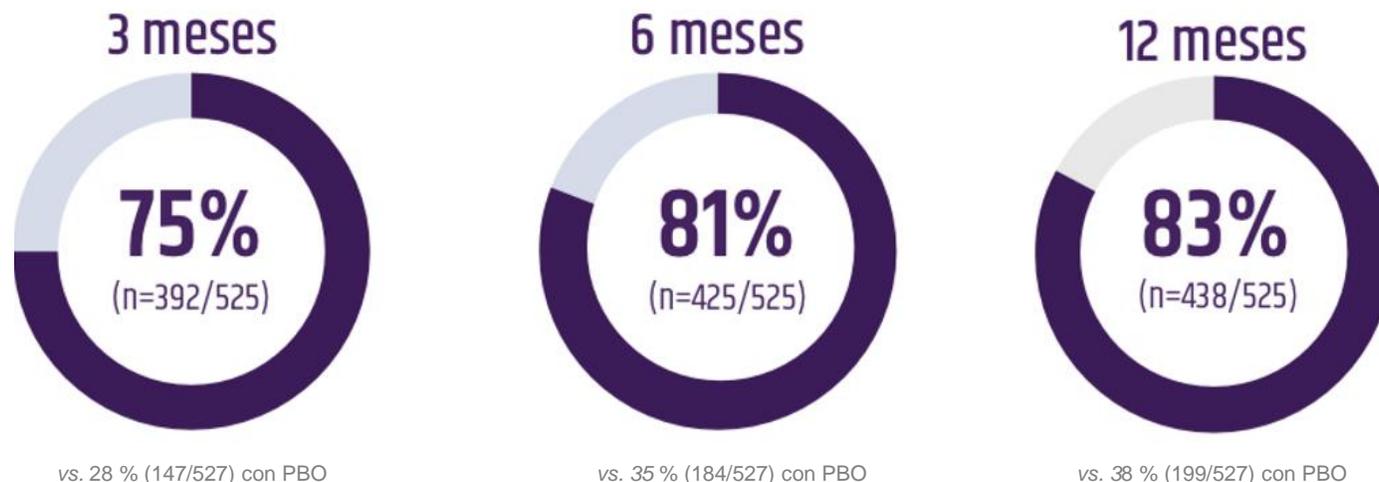


Figura elaborada a partir de Chowdhury S, *et al.* Ann Oncol. 2023. y su apéndice suplementario.

*Apalutamida + TDA.

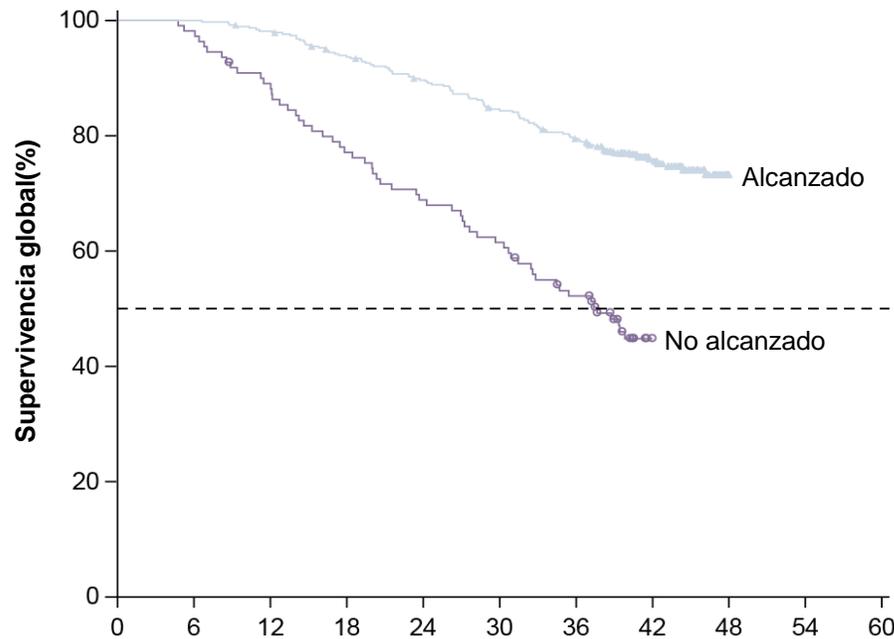
PBO: placebo; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, *et al.* Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. Ann Oncol. 2023 May;34(5):477-485. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.009. 2. Supplementary Material for Chowdhury S, *et al.* Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. Ann Oncol. 2023;34(5):477-485. Apéndice suplementario.



OS EN FUNCIÓN DE ALCANZAR O NO DESCENSO PROFUNDO DE PSA A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO CON ERLEADA®*1

La **disminución profunda del PSA** (PSA \geq 90% desde el basal o hasta PSA \leq 0,2 ng/ml) a los 3 meses de tratamiento con Erleada®* se asoció con una mayor OS^{1#}



Mediana de seguimiento → 44 meses:

- Alcanzado: NA
- No alcanzado: 37,7 meses

HR: 0,35 (IC 95%: 0,25-0,48; p<0,0001)

Reducción del riesgo de muerte a los 3 meses en pacientes con un descenso profundo del PSA¹

↓ 65%

Nº en riesgo	Meses desde la aleatorización								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
No alcanzado	110	108	97	84	75	67	55	29	
Alcanzado	381	381	373	353	336	315	295	190	47

Figura 2.A extraída de Chowdhury S, *et al.* Ann Oncol. 2023. Figura original disponible en anexos.

*Apalutamida + TDA. #Este análisis post hoc exploratorio del estudio TITAN evaluó la cinética del PSA, incluyendo la rapidez, profundidad y duración del descenso del PSA en pacientes con CPHSm tratados con Erleada® o placebo y TDA continuo. También se evaluó la asociación entre el logro de un descenso profundo del PSA con la rPFS y los resultados a largo plazo, incluida la OS, el tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta la resistencia a la castración en pacientes tratados con Erleada®.

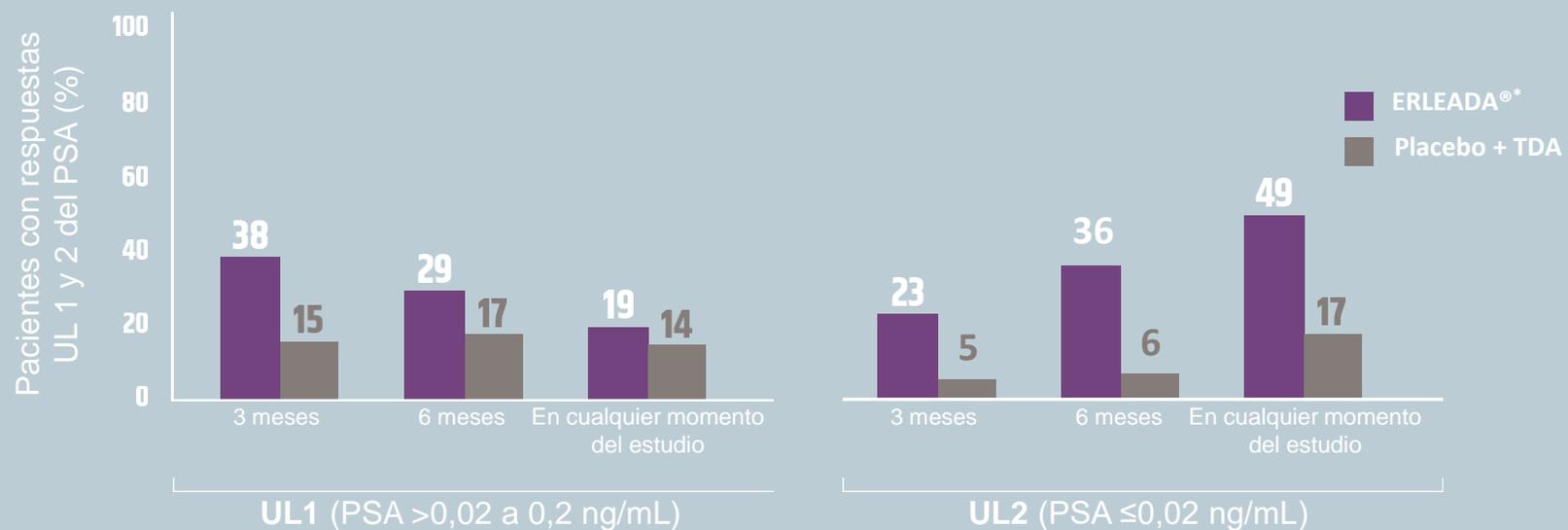
CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; OS: supervivencia global por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, *et al.* Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. Ann Oncol. 2023 May;34(5):477-485. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.009.



MÁS PACIENTES ALCANZARON PSA UL1 Y UL2 CON ERLEADA®* QUE CON PBO¹

Pacientes del ensayo TITAN que alcanzaron respuestas de PSA UL1 y 2 a lo largo del tiempo¹



(N=1052; respuesta del PSA evaluado en: n=515, ERLEADA® + TDA; n=520, placebo + TDA)¹

Figura 1 extraída de Merseburger AS, *et al.* 2024. Figura original disponible en anexos.

*Apalutamida + TDA.

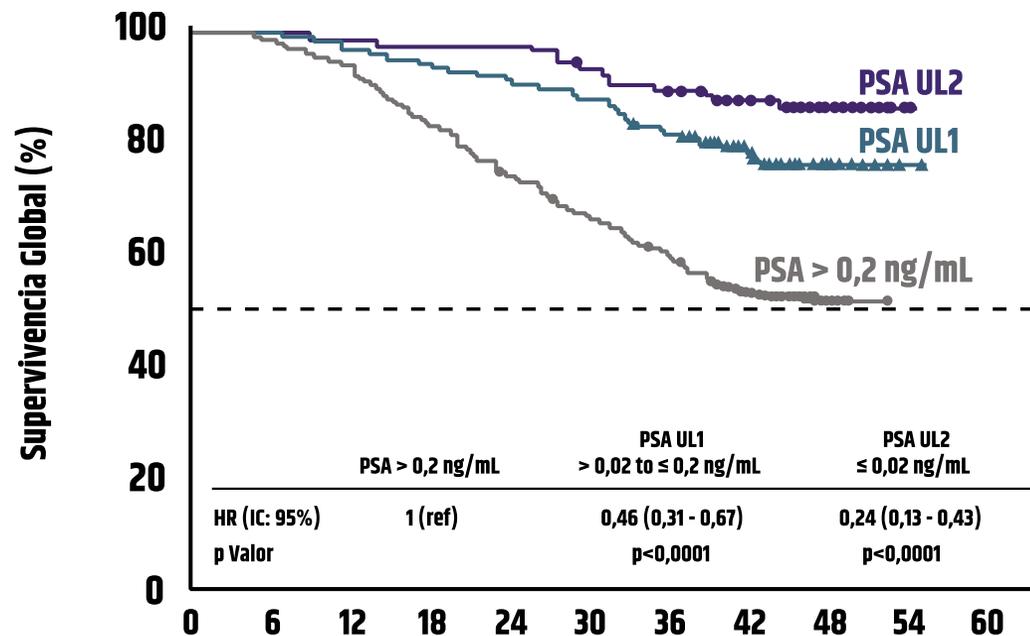
PBO: placebo; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica; **UL:** ultralow por sus siglas en inglés.

1. Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, *et al.* Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* 2024 Dec;134(6):982-991. doi: 10.1111/bju.16449.



LAS RESPUESTAS PROFUNDAS DE PSA CON ERLEADA® SE ASOCIARON CON MEJORES RESULTADOS A LARGO PLAZO¹

En pacientes tratados con Erleada®, conseguir una respuesta de PSA UL1 o UL2 a los 3 meses mejoró significativamente la supervivencia global en comparación con aquellos con PSA >0,2 ng/ml¹



Reducción del riesgo de muerte vs PSA > 0,2 ng/ml¹

54%
PSA UL1

76%
PSA UL2

El descenso del PSA UL a los 3 meses se asoció a una mejora de los resultados en los pacientes tratados con Erleada® comparado con los de PSA >0,2ng/mL¹

Nº en riesgo	Meses desde la aleatorización										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
PSA UL2	97	97	95	94	94	89	84	59	18	1	0
PSA UL1	157	157	153	146	142	136	126	81	24	2	0
PSA >0,2 ng/mL	229	227	214	189	167	149	132	72	5	0	0

Figura 2A extraída de Merseburger AS, *et al.* 2024. Figura original disponible en anexos.

*Apalutamida + TDA.

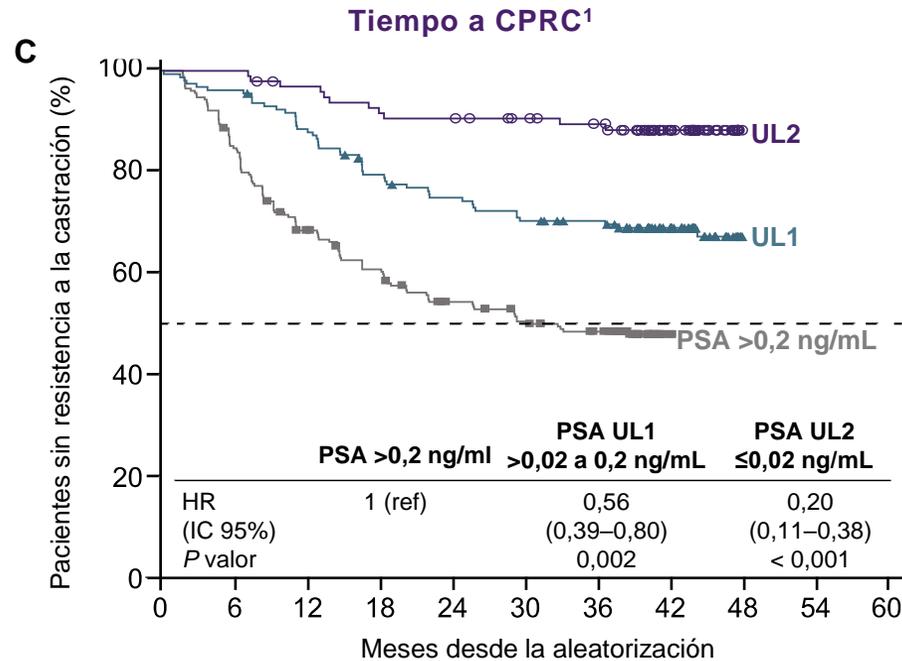
HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OS: supervivencia global por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica; UL: ultralow por sus siglas en inglés.

1. Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, *et al.* Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* 2024 Dec;134(6):982-991. doi: 10.1111/bju.16449.

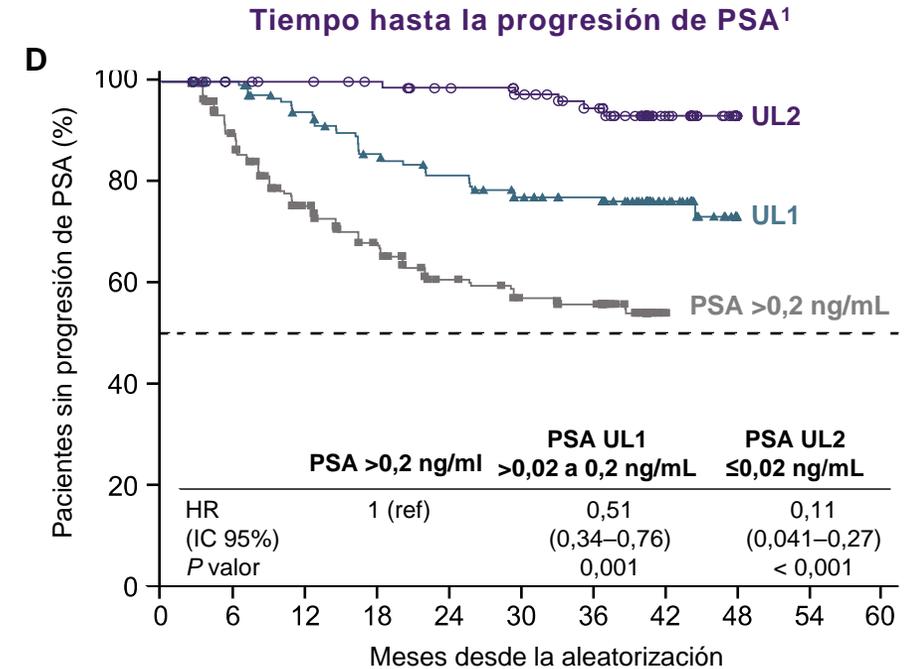


LA DISMINUCIÓN PROFUNDA DEL PSA MEJORÓ EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES¹

Alcanzar un PSA UL2 se asoció con una mejora significativa en el tiempo hasta la progresión a CPRC y el tiempo hasta la progresión por PSA, esta asociación también se observó para UL1¹



Nº en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
UL2 PSA	97	97	92	88	86	82	78	56	17		
UL1 PSA	157	151	138	122	114	107	103	69	20		
PSA >0,2 ng/mL	229	193	153	133	114	103	94	53			



Nº en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
UL2 PSA	97	89	87	84	79	74	66	39	7		
UL1 PSA	157	153	138	122	114	103	97	47	8		
PSA >0,2 ng/mL	229	195	148	124	101	91	84	33			

Figuras 2C y D extraídas de Merseburger AS, *et al.* 2024. Figura original disponible en anexos.

*Apalutamida + TDA.

CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica UL: ultralow por sus siglas en inglés.

1. Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, *et al.* Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* 2024 Dec;134(6):982-991. doi: 10.1111/bju.16449.

Johnson & Johnson



LA DISMINUCIÓN PROFUNDA DEL PSA MEJORÓ EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES¹

Alcanzar un PSA UL2 se asoció con una mejora significativa en la rPFS, esta asociación también se observó para UL1¹

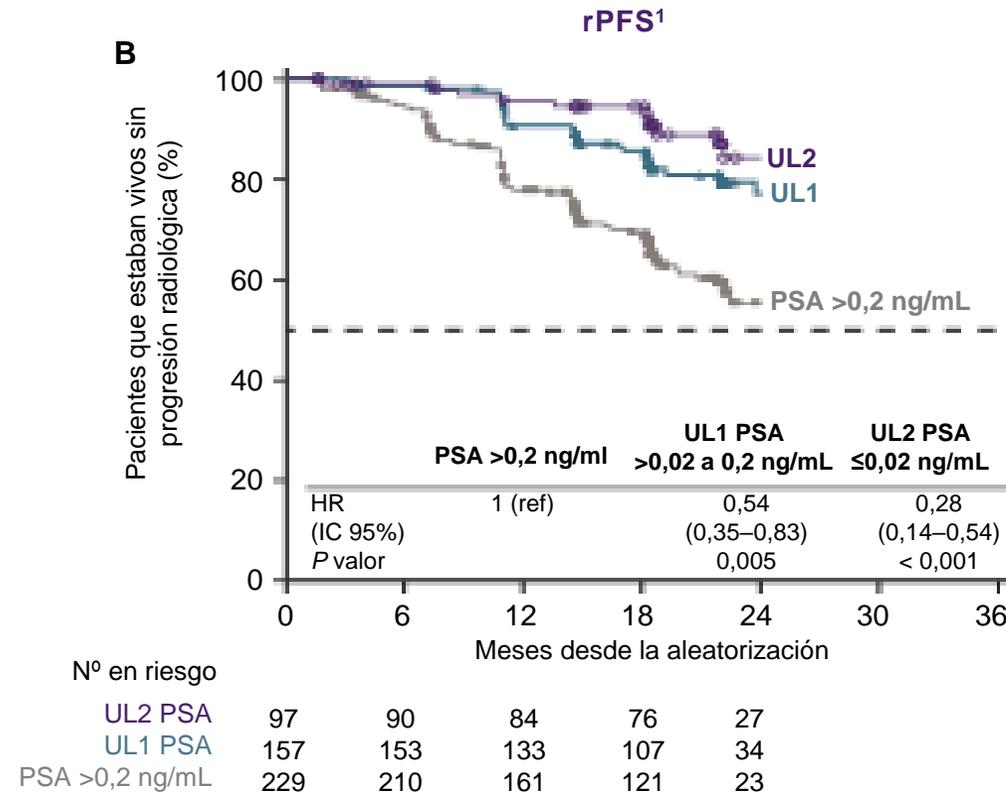


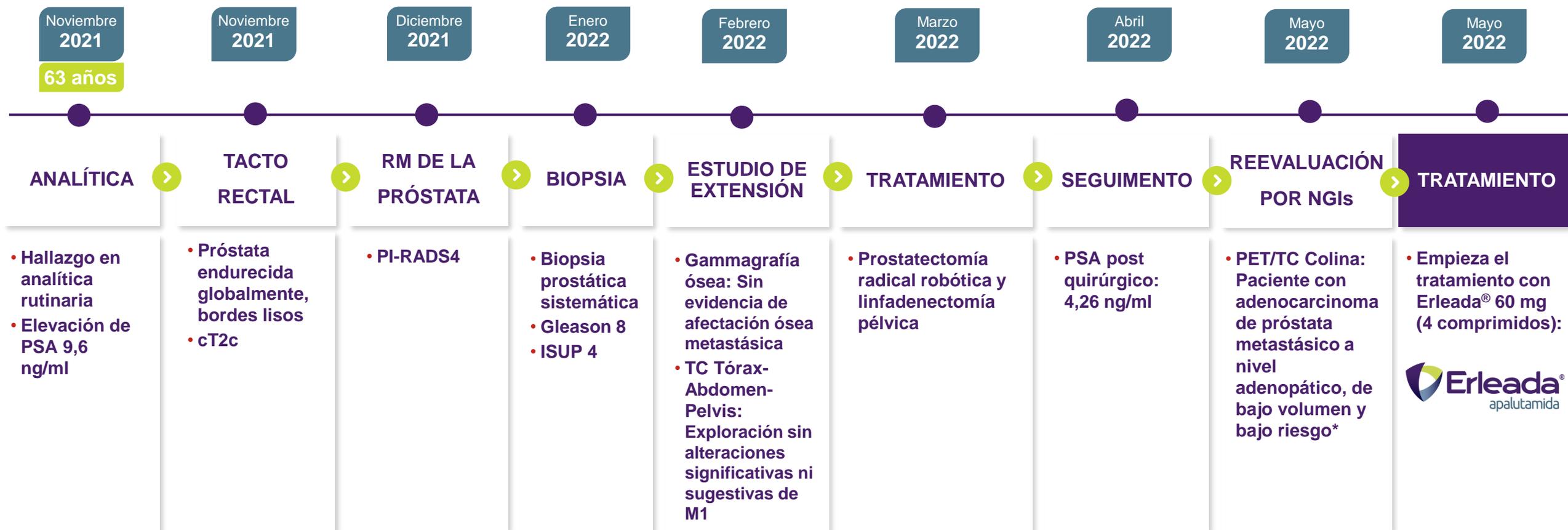
Figura 2B extraída de Merseburger AS, et al. 2024. Figura original disponible en anexos.

*Apalutamida + TDA.

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica; UL: ultralow por sus siglas en inglés.

1. Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, et al. Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy. *BJU Int.* 2024 Dec;134(6):982-991. doi: 10.1111/bju.16449.

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

*Según Criterios CHAARTED (volumen) y LATITUDE (riesgo).

ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; **NGI:** técnicas de imagen de nueva generación por sus siglas en inglés; **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones por sus siglas en inglés; **PI-RADS:** Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **RM:** Resonancia Magnética; **TC:** tomografía computarizada.

Johnson & Johnson

PLAN DE TRATAMIENTO

Inicio de TDA:

16 de mayo
2022

- Decapeptyl¹ trimestral
11,25 mg

Inicio de ERLEADA[®]:

17 de mayo
2022

- Erleada^{®2} 60 mg
- 4 comprimidos



Inicio de ERLEADA[®]:

Febrero
2024

- Erleada^{®2} 240 mg
- 1 comprimido

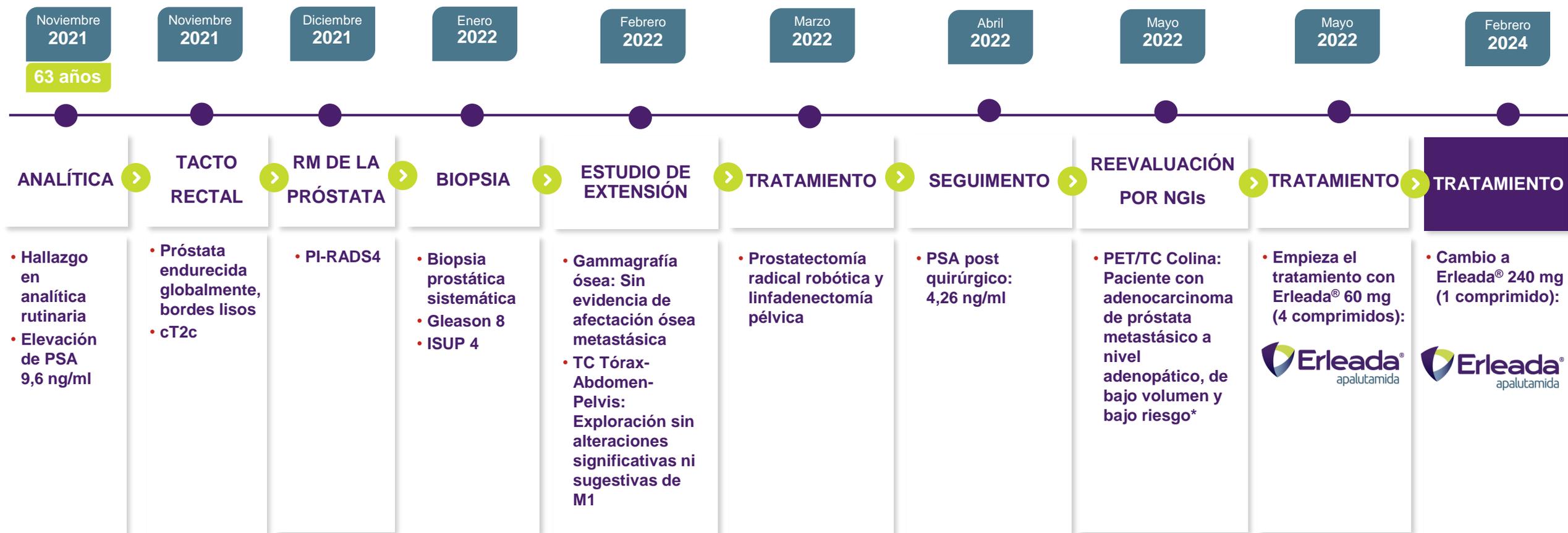


Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron.
Las imágenes de los comprimidos son meramente ilustrativas y no pretenden ser representaciones exactas.

TDA: terapia de privación androgénica.

1. Ficha técnica de Decapeptyl disponible aquí: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/58404/Prospecto_58404.html 2. Ficha técnica de Erleada[®]. Disponible en: https://www.janssenmedicalcloud.es/es-es/services/product_glossary/erleada/ficha-tecnica?token=bltd18aa9ff8596b45b (Último acceso mayo 2025).

CURSO CLÍNICO DESDE EL DIAGNÓSTICO INICIAL



Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

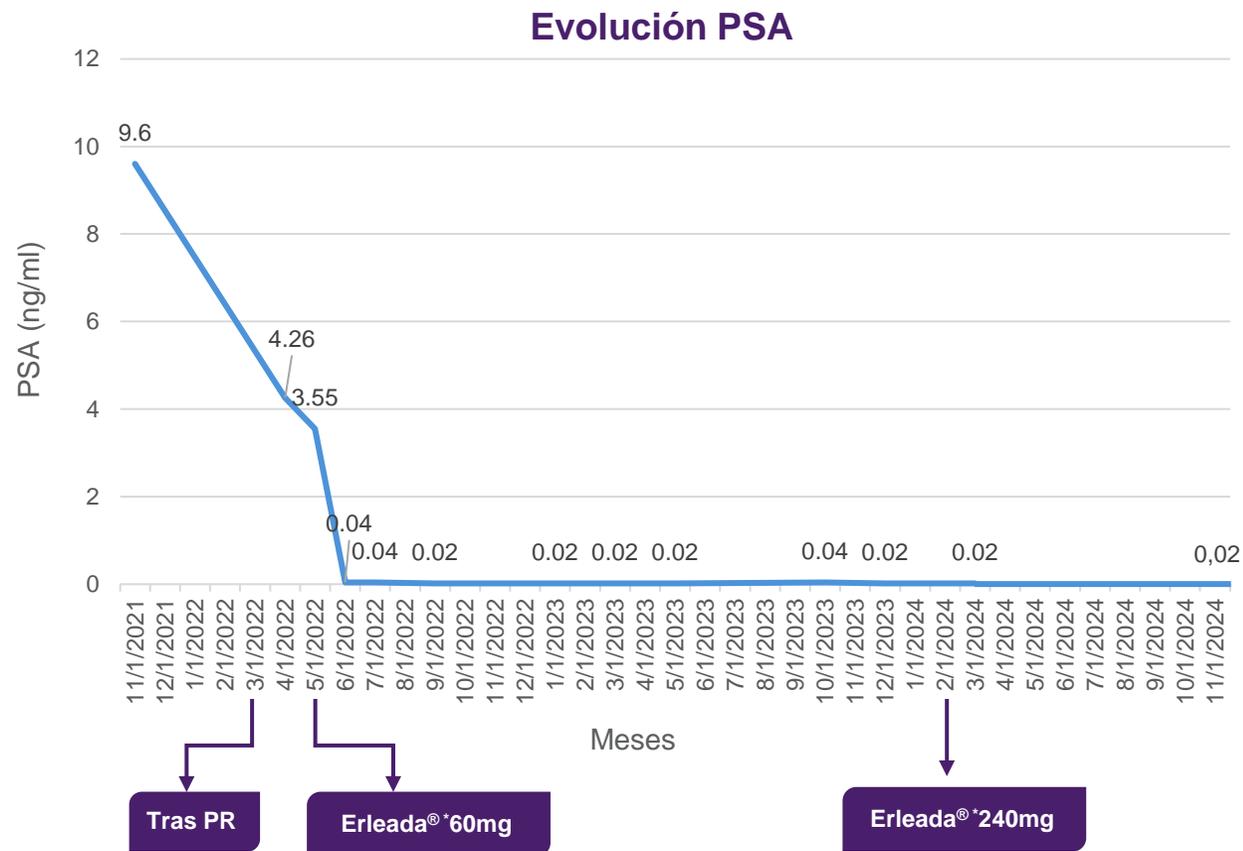
*Según Criterios CHARTED (volumen) y LATITUDE (riesgo).

ISUP: escala del International Society of Urological Pathology por sus siglas en inglés; NGI: técnicas de imagen de nueva generación por sus siglas en inglés; PET: Tomografía por Emisión de Positrones por sus siglas en inglés; PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System por sus siglas en inglés; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; RM: Resonancia Magnética; TC: tomografía computarizada.

Johnson & Johnson



SEGUIMIENTO DE LA EVOLUCIÓN DEL PSA



PSA UL desde el mes 10 de tratamiento

Adecuada tolerancia al tratamiento con respuesta biológica completa

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

*Apalutamida + TDA.

PR: prostatectomía radical; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica; UL: ultralow por sus siglas en inglés.

SEGUIMIENTO POR GO

**Sin evidencia de
afectación ósea
metastásica**

Gammagrafía ósea

Noviembre 2024



Imágenes cedidas por cortesía del Dr. Ignacio Navales, medicina nuclear Hospital Vall de Hebron.

**Adecuada tolerancia al tratamiento
con respuesta biológica completa**

¿Cómo está actualmente Luis*?



Imagen de paciente ficticio creado solo para fines formativos

**Nombre del paciente ficticio*

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

Johnson&Johnson

LUIS^ EN LA ACTUALIDAD

Pruebas

Noviembre
2024

Analítica general

- Hb: 14,2 g/dl
- PSA: 0,020 ng/ml
- No se encuentran hallazgos patológicos o NCS

GO

- Sin diferencias

Valoración

Varón de 64 años

- Afecto de **adenocarcinoma de próstata hormonosensible** con enfermedad **metastásica a nivel adenopático M1a** (pélvico y retroperitoneal) en tratamiento con **Erleada^{®*}** desde **mayo 2022** con **respuesta completa**

Plan de tratamiento

- **Continúa con Erleada^{®*} 240 mg/día**
- Siguiente visita en 3 meses con analítica general
- Última dosis de TDA en noviembre de 2024

^Nombre del paciente ficticio

* Apalutamida + TDA.

Caso clínico real cedido por el servicio multidisciplinar de CP del Hospital Vall de Hebron

GO: gammagrafía ósea; Hb: hemoglobina; NCS: no cambios significativos; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

EVIDENCIA EN VIDA REAL



ÍNDICE



Bajadas de PSA en pacientes CPHSm

8 centros de investigación de Barcelona



Erleada^{®*} en CPHSm M1a. Registro prospectivo observacional multicéntrico

19 centros españoles



PSA a los 3 meses como predictor de rPFS

19 centros españoles y 1 italiano



Eficacia y perfil de seguridad de Erleada^{®*}

7 hospitales nacionales de Murcia y Valencia

*Apalutamida + TDA

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.



ERLEADA®* PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR Y MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL CON 227 PACIENTES¹

Córdoba-Sánchez, *et al.* 2023

Estudio observacional de cohorte prospectiva en **Cataluña**, que incluyó a pacientes tratados con Erleada®* desde **junio de 2018 hasta diciembre de 2022¹**

Características basales



209_{CPHSm}

	CPHSm
Edad Media	75
Rango	50-95
ECOG PS (%)	
0	58
1	32
2	10
Técnica de diagnóstico	
Imágenes convencionales	58
Imágenes de nueva generación	42

PSA basal (ng/mL) (Q1-Q3)		
11,74 (2,36–46,10)		
<i>De novo</i>	Alto volumen	Alto riesgo
53%	35%	39%



Tablas elaboradas a partir de datos extraídos de Cordoba-Sánchez J, *et al.* 2023.

*Apalutamida + TDA

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **ECOG PS:** estado funcional según la Eastern Cooperative Oncology Group por sus siglas en inglés; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Córdoba-Sánchez J, Picola N, Rodríguez-Vida A, *et al.* Apalutamide for prostate cancer: Multicentre and multidisciplinary real-world study of 227 patients. *Cancer Med.* 2023 Dec;12(24):21969-21977. doi: 10.1002/cam4.6769.



ERLEADA®* PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR Y MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL CON 227 PACIENTES

Bajadas de PSA en pacientes CPHSm tratados con Erleada®*1

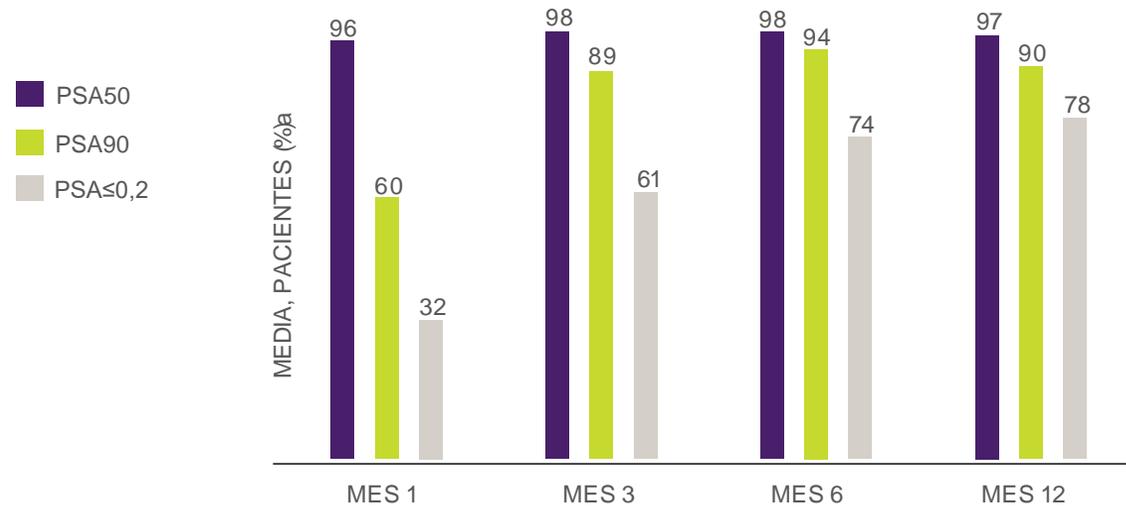


Figura adaptada de figura 2 de Cordoba-Sánchez J, *et al*, 2023, mostrando los datos de pacientes CPHSm. Figura original disponible en anexos.

*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Córdoba-Sánchez J, Picola N, Rodríguez-Vida A, *et al*. Apalutamide for prostate cancer: Multicentre and multidisciplinary real-world study of 227 patients. *Cancer Med.* 2023 Dec;12(24):21969-21977. doi: 10.1002/cam4.6769.



ERLEADA®* PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTIDISCIPLINAR Y MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL CON 227 PACIENTES

Conclusiones

- > **Más de la mitad de los pacientes** obtuvieron una **reducción del PSA mayor o igual del 90%¹**
- > **La mediana de tiempo a PSA50, PSA90 y PSA ≤ 0,2 fue menor a 3 meses¹**
- > El pronóstico de **eficacia y seguridad** de Erleada®* fue similar al descrito en los ensayos pivotales¹

*Apalutamida + TDA.

PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Codoba-Sánchez J, Picola N, Rodriguez-Vida A, *et al.* Apalutamide for prostate cancer: Multicentre and multidisciplinary real-world study of 227 patients. *Cancer Med.* 2023 Dec;12(24):21969-21977. doi: 10.1002/cam4.6769.



TRATAMIENTO CON ERLEADA®* EN PACIENTES CON CPHSm M1a EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: RESULTADOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO¹

Solano Heranz, *et al.* 2024

Los ensayos clínicos seleccionaron pacientes con pruebas de imagen convencionales, con menor representación de M1a respecto a lo que podemos ver en práctica clínica habitual¹

Analizamos **pacientes M1a** tratados con Erleada®* incluidos en un **registro prospectivo observacional multicéntrico** en práctica clínica habitual¹

Métodos



740
Pacientes
CPHSm y CPRCnm



19 centros

Periodo 2018-2023

*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; CPRCnm: cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Solano Heranz P, Linares Espinós E, Ríos González E, *et al.* Tratamiento con Apalutamida en pacientes con Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico M1a en práctica clínica habitual: Resultados de un Registro Prospectivo Observacional Multicéntrico. P-51 presentado en el LXXXVII Congreso Nacional de Urología. 2024



TRATAMIENTO CON ERLEADA®* EN PACIENTES CON CPHSM M1A EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: RESULTADOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO¹

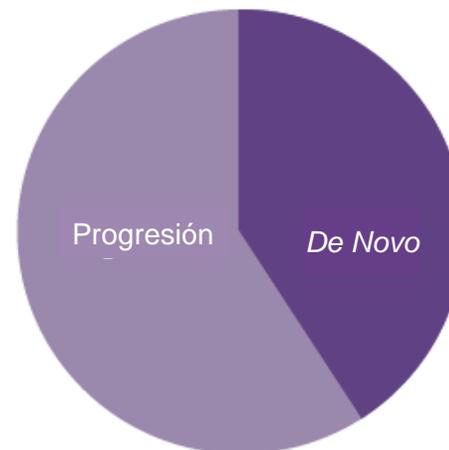


178
Pacientes
M1a

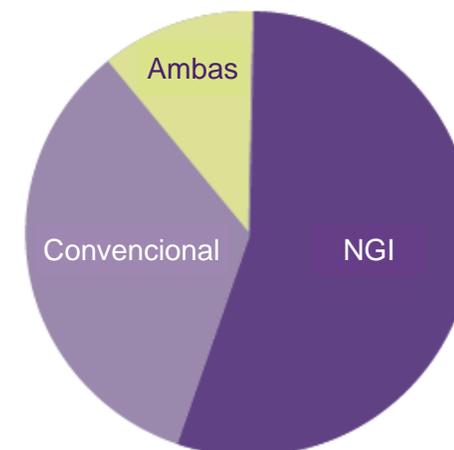
68 años
Mediana de edad
(Rango 62-75)

15 meses
Mediana de seguimiento
(Rango 2-29)

M1a



Prueba de imagen



Figuras extraídas de Solano Herranz P, et al. CNU 2024.

*Apalutamida + TDA.

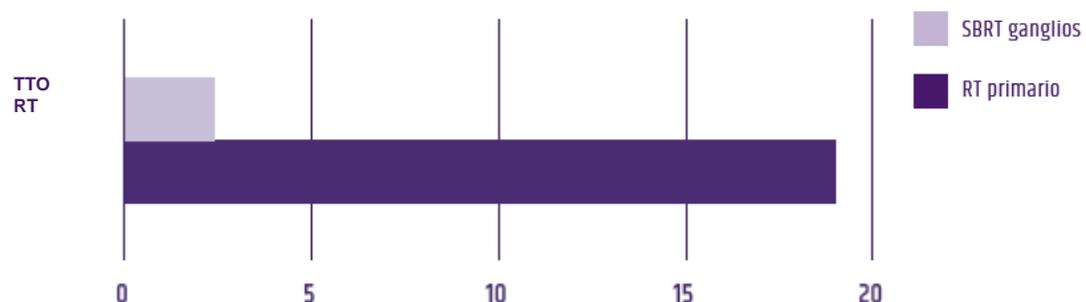
NGI: técnicas de imagen de nueva generación por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Solano Heranz P, Linares Espinós E, Ríos González E, et al. Tratamiento con Apalutamida en pacientes con Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico M1a en práctica clínica habitual: Resultados de un Registro Prospectivo Observacional Multicéntrico. P-51 presentado en el LXXXVII Congreso Nacional de Urología. 2024



TRATAMIENTO CON ERLEADA®* EN PACIENTES CON CPHSM M1A EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: RESULTADOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO¹

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA¹



MEDIANA DE RESPUESTA DE PSA¹



Figuras extraídas de Solano Herranz P, *et al.* CNU 2024.

*Apalutamida + TDA.

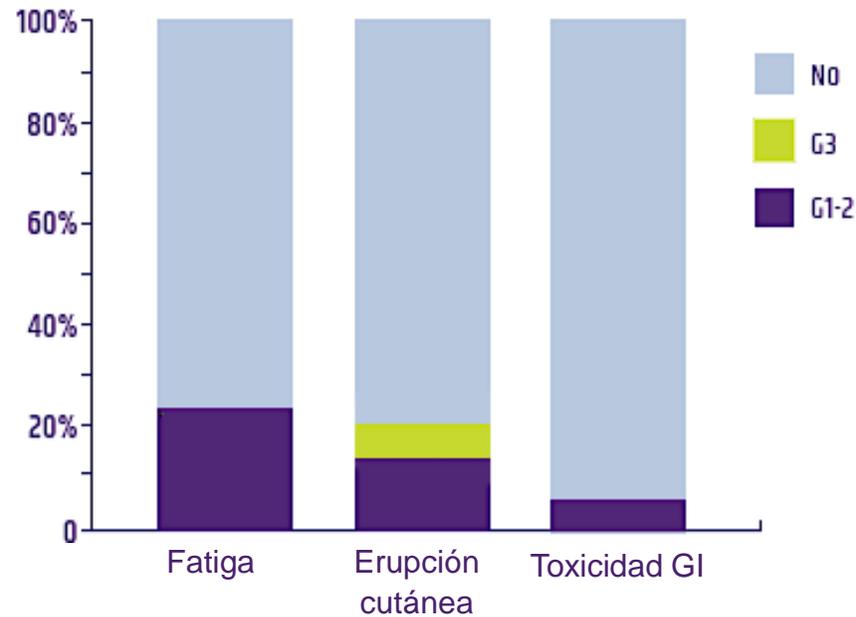
PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **RT:** radioterapia; **SBRT:** radioterapia estereotáctica de cuerpo por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica; **TTO:** tratamiento.

1. Solano Heranz P, Linares Espinós E, Ríos González E, *et al.* Tratamiento con Apalutamida en pacientes con Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico M1a en práctica clínica habitual: Resultados de un Registro Prospectivo Observacional Multicéntrico. P-51 presentado en el LXXXVII Congreso Nacional de Urología. 2024



TRATAMIENTO CON ERLEADA®* EN PACIENTES CON CPHSm M1A EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: RESULTADOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO¹

EFFECTOS ADVERSOS^{1**}



6 PROGRESIONES RADIOLÓGICAS



DOCETAXEL COMO 2ª LÍNEA DE TRATAMIENTO MÁS FRECUENTE

Figura extraída de Solano Herranz P, *et al.* CNU 2024.

*Apalutamida + TDA.

**Para más información de seguridad consultar ficha técnica de Erleada® disponible en anexos.

GI: gastrointestinal; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Solano Heranz P, Linares Espinós E, Ríos González E, *et al.* Tratamiento con Apalutamida en pacientes con Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico M1a en práctica clínica habitual: Resultados de un Registro Prospectivo Observacional Multicéntrico. P-51 presentado en el LXXXVII Congreso Nacional de Urología. 2024



TRATAMIENTO CON ERLEADA®* EN PACIENTES CON CPHSm M1A EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL: RESULTADOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO¹

Conclusiones

- > El estadio **M1a** fue diagnosticado con mayor frecuencia mediante **PET**¹
- > La evidencia actual apoya la terapia sistémica; en nuestra cohorte **la RT del primario o el tratamiento dirigido no retrasaron el inicio de la terapia sistémica**¹

*Apalutamida + TDA.

PET: tomografía por emisión de positrones por sus siglas en inglés; **RT:** radioterapia; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Solano Heranz P, Linares Espinós E, Ríos González E, et al. Tratamiento con Apalutamida en pacientes con Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico M1a en práctica clínica habitual: Resultados de un Registro Prospectivo Observacional Multicéntrico. P-51 presentado en el LXXXVII Congreso Nacional de Urología. 2024



PSA A LOS 3 MESES COMO PREDICTOR DE rPFS EN PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA^{®*}: ANÁLISIS DE 633 PACIENTES DE UNA BASE DE DATOS DE VIDA REAL¹

Hassi Roman M, *et al.* 2024

En este estudio, se evaluó la **asociación entre la respuesta del PSA** y la **progresión radiológica** en una gran cohorte de pacientes **CPHSm** tratados con **Erleada^{®*}**¹



Objetivo primario:

Relación entre la respuesta de PSA a los 3 meses y rPFS a los 24 meses¹



Objetivo secundario:

Desarrollar un modelo predictivo de respuesta completa de PSA a los 3 meses después del inicio del tratamiento¹

Métodos

Estudio retrospectivo multicéntrico (19 centros españoles y 1 centro italiano) retrospectivo que incluye pacientes con CPHSm tratados con Erleada^{®*} desde **mayo de 2018 hasta septiembre de 2023** registrados en la base de datos RWE-APA¹

*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **rPFS:** supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, *et al.* Prostate-specific Antigen at 3 Months as a Predictor of Radiologic Progression-free Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Apalutamide: Analysis of 633 Patients in a Realworld Database. European Association of Urology open science 70 (2024). 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>.



PSA A LOS 3 MESES COMO PREDICTOR DE rPFS EN PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*: ANÁLISIS DE 633 PACIENTES EN BASE DE DATOS DE VIDA REAL¹

Características basales



20
Centros



633
Pacientes CPHSm



69 años
Mediana de edad al diagnóstico



16 ng/ml
Mediana de PSA al diagnóstico

Presentación de metástasis

47,8%

Metacrónico

51%

Sincrónico

1,1%

Sin información

Clasificación por volumen

63,1%

Bajo volumen

35,3%

Alto volumen

1,4%

Sin información

Localización de la metástasis

20,5%

M1a

65,7%

M1b

6,4%

M1c

*Apalutamida + TDA.

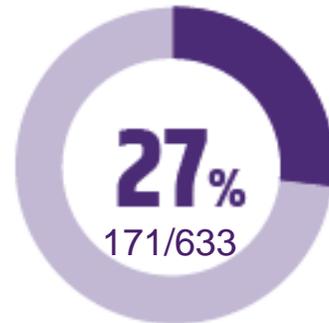
CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, *et al.* Prostate-specific Antigen at 3 Months as a Predictor of Radiologic Progression-free Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Apalutamide: Analysis of 633 Patients in a Realworld Database. *European Association of Urology open science* 70 (2024). 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>.

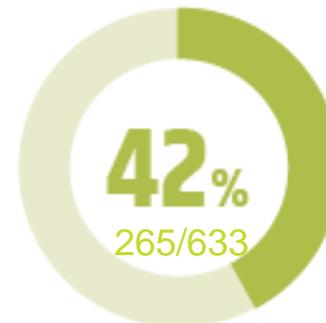


PSA A LOS 3 MESES COMO PREDICTOR DE rPFS EN PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA^{®*}: ANÁLISIS DE 633 PACIENTES EN BASE DE DATOS DE VIDA REAL¹

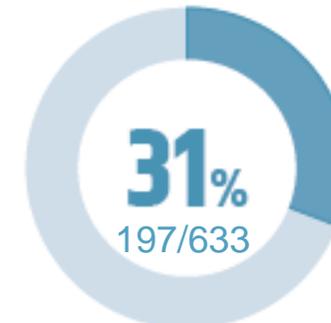
Respuesta de PSA tras 3 meses de tratamiento con Erleada^{®*1}



PSA ≤ 0,02 ng/ml



PSA 0,02 - 0,2 ng/ml



PSA > 0,2 ng/ml

*Apalutamida + TDA.

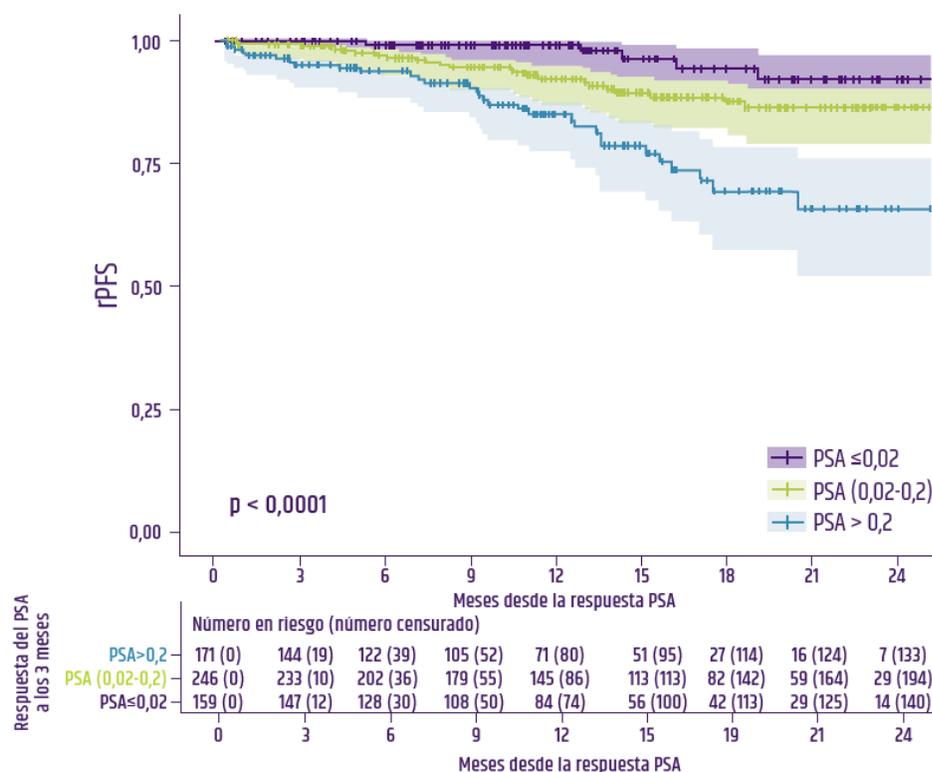
CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, *et al.* Prostate-specific Antigen at 3 Months as a Predictor of Radiologic Progression-free Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Apalutamide: Analysis of 633 Patients in a Realworld Database. *European Association of Urology open science* 70 (2024). 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>.



PSA A LOS 3 MESES COMO PREDICTOR DE rPFS EN PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*: ANÁLISIS DE 633 PACIENTES EN BASE DE DATOS DE VIDA REAL¹

rPFS en función de la respuesta de PSA a los 3 meses¹



rPFS a 24 meses según respuesta de PSA

92%

PSA ≤ 0,02 ng/ml

86%

PSA 0,02 - 0,2 ng/ml

66%

PSA > 0,2 ng/ml

Reducción del riesgo de progresión radiológica¹

82%

PSA ≤ 0,02 ng/ml

HR 0,18; IC 95%: 0,06- 0,50; $p < 0,001$

49%

PSA 0,02 - 0,2 ng/ml

HR 0,51; IC 95%: 0,29-0,92; $p = 0,025$

Figura extraída de Hassi Roman M, *et al.* European Association of Urology open science 70 (2024).

*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; rPFS: supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, *et al.* Prostate-specific Antigen at 3 Months as a Predictor of Radiologic Progression-free Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Apalutamide: Analysis of 633 Patients in a Realworld Database. European Association of Urology open science 70 (2024). 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>.



PSA A LOS 3 MESES COMO PREDICTOR DE rPFS EN PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA^{®*}: ANÁLISIS DE 633 PACIENTES EN BASE DE DATOS DE VIDA REAL¹

Conclusiones

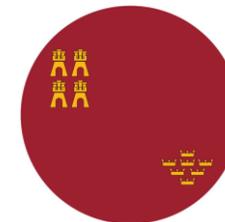
- La profundidad de la bajada de PSA con Erleada^{®*} **puede predecir la rPFS en pacientes con CPHSm¹**
- Los pacientes que experimentan una **respuesta completa** de PSA (PSA $\leq 0,02$ ng/ml) con **Erleada^{®*}** tienen un riesgo muy bajo de progresión a los dos años¹
- Por el contrario, cerca del **50% de los pacientes** con una **respuesta incompleta** (PSA $> 0,2$ ng/ml) a **Erleada^{®*}** experimentaron **progresión de la enfermedad¹**

*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **rPFS:** supervivencia libre de progresión radiológica por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica.

1. Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, *et al.* Prostate-specific Antigen at 3 Months as a Predictor of Radiologic Progression-free Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Apalutamide: Analysis of 633 Patients in a Realworld Database. European Association of Urology open science 70 (2024). 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA CLÍNICA REAL: 432 PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*



Encarnación Navarro JA, *et al.* 2025

El objetivo de este estudio fue describir la **disminución del PSA**, los **resultados oncológicos** y el perfil de toxicidad de los pacientes con **CPHSm** tratados con **Erleada®***

Métodos



El estudio incluyó una cohorte retrospectiva de **pacientes** diagnosticados con **CPHSm** entre **marzo de 2021 y julio de 2024**



7 hospitales nacionales de Murcia y Valencia.

*Apalutamida + TDA.

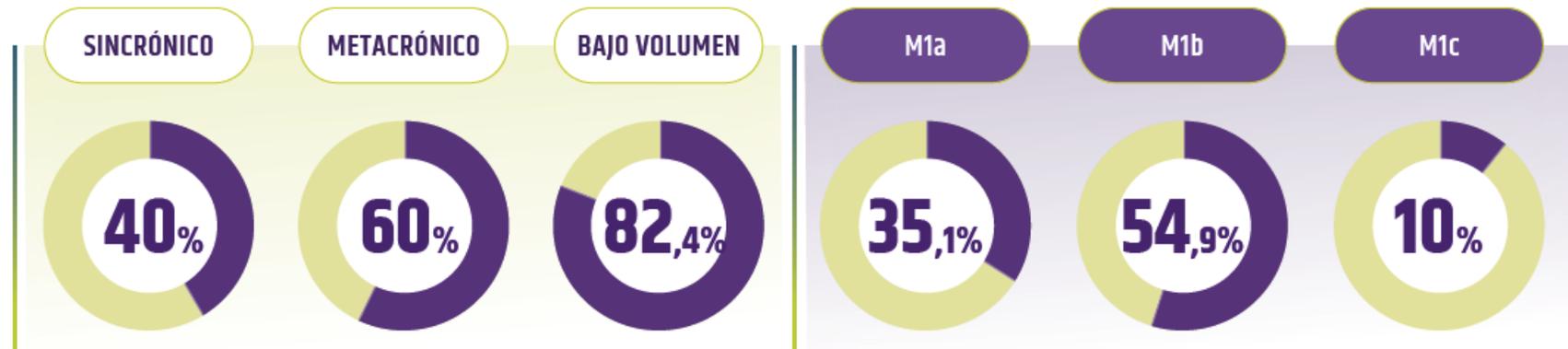
CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **PSA**: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA**: terapia de privación androgénica.

1. Encarnación Navarro JA, Morillo Macías V, Borrás Calbo, M, *et al.* Multicenter Real-World Study: 432 Patients with Apalutamide in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 119. <https://doi.org/10.3390/curroncol32030119>.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA CLÍNICO REAL: 432 PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*



Características basales



*Apalutamida + TDA.

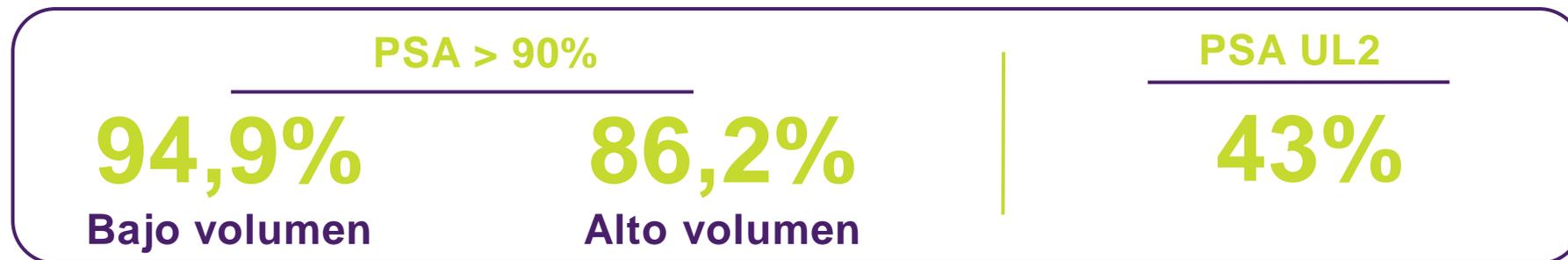
CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Encarnación Navarro JA, Morillo Macías V, Borrás Calbo, M, *et al.* Multicenter Real-World Study: 432 Patients with Apalutamide in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 119. <https://doi.org/10.3390/curroncol32030119>.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA CLÍNICO REAL: 432 PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*



Descenso de PSA a los 6 meses con Erleada®*



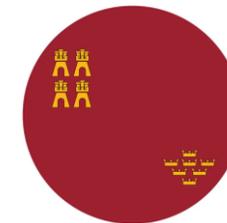
*Apalutamida + TDA.

Para más información sobre seguridad consultar sección 4.8 de la ficha técnica de Erleada®.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica; **UL:** ultralow por sus siglas en inglés.

1. Encarnación Navarro JA, Morillo Macías V, Borrás Calbo, M, *et al.* Multicenter Real-World Study: 432 Patients with Apalutamide in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 119. <https://doi.org/10.3390/curroncol32030119>.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA CLÍNICO REAL: 432 PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*



Supervivencia libre de progresión en función de alcanzar PSA <0,2 ng/ml o no a los 12 meses

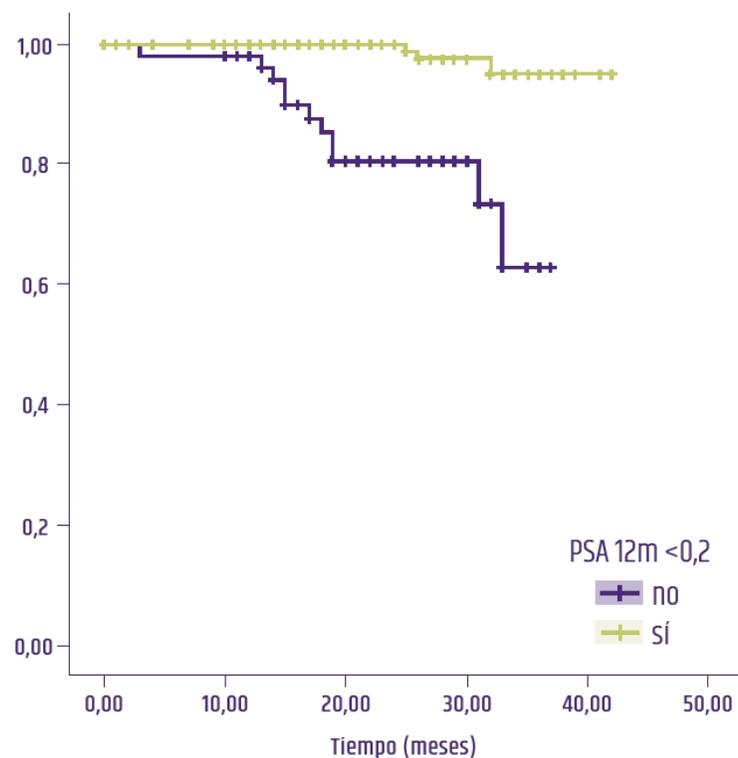


Figura 1 extraída de Encarnación Navarro JA, *et al.* 2025.

Tras 1 año se observaron PSA indetectables ($\leq 0,2$ ng/mL) en el

81,7% de los casos

En el análisis de supervivencia, se observó que tanto una **reducción mayor al 90%** en los niveles de **PSA** como alcanzar niveles de **PSA <0,2 ng/mL** se asociaron con un **menor riesgo de progresión**¹

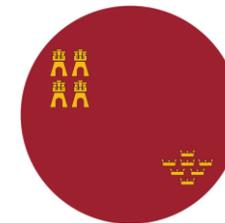
*Apalutamida + TDA.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; PSA: antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; TDA: terapia de privación androgénica.

1. Encarnación Navarro JA, Morillo Macías V, Borrás Calbo, M, *et al.* Multicenter Real-World Study: 432 Patients with Apalutamide in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 119. <https://doi.org/10.3390/curronc32030119>

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN PRÁCTICA CLÍNICO REAL: 432 PACIENTES CON CPHSm TRATADOS CON ERLEADA®*

Conclusiones



- Este estudio confirma los resultados de ensayos clínicos previos, proporcionando información relevante sobre las características y el tratamiento de estos pacientes en un entorno de **práctica clínica real**¹
- Los resultados indican que **Erleada®*** induce una **respuesta rápida y significativa del PSA (PSA UL)**, y que ésta predice **mejores resultados oncológicos**¹
- Los datos sugieren que **Erleada®*** podría ser **una opción terapéutica eficaz** para la población **M1a**, aunque se necesitan estudios más extensos para confirmar esto¹

*Apalutamida + TDA.

Limitaciones del estudio:

- La recolección de datos en este estudio es retrospectiva, lo que puede introducir sesgos en la calidad y precisión de la información.
- La falta de recolección prospectiva limita el control sobre las variables estudiadas, afectando la interpretación de los resultados.
- La dependencia de registros preexistentes incompletos o erróneos sigue siendo una limitación importante para extrapolar hallazgos a otras poblaciones.

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **PSA:** antígeno prostático específico por sus siglas en inglés; **TDA:** terapia de privación androgénica; **UL:** ultralow por sus siglas en inglés.

1. Encarnación Navarro JA, Morillo Macías V, Borrás Calbo, M, *et al.* Multicenter Real-World Study: 432 Patients with Apalutamide in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 119.

<https://doi.org/10.3390/curroncol32030119>

SIMPLIFICA EL CAMINO



Opción 1

Tragar el comprimido



Tragar el comprimido entero para asegurarse de tomar la dosis completa. **No triturar ni partir el comprimido**¹



Opción 2

Disolver el comprimido



Disolver el comprimido completo en **agua sin gas y mezclarlo** después con **más agua** o con **zumo de naranja, compota de manzana, yogurt bebible o té verde**¹

Primer y único inhibidor del receptor androgénico en un solo comprimido^{1\$}

Las imágenes de los comprimidos son meramente ilustrativas y no pretenden ser representaciones exactas.

[§]Para ver la posología de Erleada® 240 mg consultar sección 4.2 ficha técnica.

Para más información acerca de la posología de Erleada®, consultar la sección 4.2 de la ficha técnica.

1. Ficha técnica de Erleada®. Disponible en: https://www.janssenmedicalcloud.es/es-es/services/product_glossary/erleada/ficha-tecnica?token=bltd18aa9ff8596b45b (Último acceso: mayo 2025).

Johnson & Johnson

ANEXOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Erleada 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de apalutamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de ligeramente amarillentos a verde grisáceos, forma oblonga (17 mm de largo por 9 mm de ancho), grabados con "AR 60" en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Erleada está indicado:

- en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis (ver sección 5.1).
- en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con apalutamida se debe iniciar y supervisar por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente sufre una toxicidad de Grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir de forma temporal la administración en lugar de interrumpir de forma permanente el tratamiento hasta que los síntomas mejoren a Grado ≤ 1 o al grado inicial, después se debe reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado. Para las reacciones adversas más frecuentes, (ver sección 4.8).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave ya que apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 y reducir la dosis de acuerdo a la sección 4.2 Posología y forma de administración.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente).

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda Erleada, ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y apalutamida se elimina principalmente por vía hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de apalutamida en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros para garantizar que se tome la dosis prevista completa. Los comprimidos no se deben machacar ni partir. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Toma de Erleada con bebidas sin gas o alimentos blandos

Para los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, Erleada se puede disolver en agua sin gas y después mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana, yogur bebible o más agua, como se indica a continuación:

1. Colocar la dosis completa prescrita de Erleada en una taza. No machacar ni partir los comprimidos.
2. Añadir aproximadamente 20 ml (4 cucharaditas) de agua sin gas para que los comprimidos queden totalmente cubiertos de agua.
3. Esperar 2 minutos hasta que los comprimidos se rompan y se dispersen y, a continuación, remover la mezcla.
4. Añadir en 30 ml (6 cucharaditas o 2 cucharadas) de una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana, yogur bebible o más agua, y remover la mezcla.
5. Tragar la mezcla de inmediato.
6. Enjuagar la taza con agua suficiente para asegurar que se toma la dosis completa y beber de inmediato.
7. No guardar la mezcla de medicamento/alimento para tomar más tarde.

Administración a través de sonda nasogástrica

Erleada también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (sonda NG) de calibre 8F o mayor, como se indica a continuación:

1. Colocar la dosis completa prescrita de Erleada en el cilindro de una jeringuilla (utilizar una jeringuilla de 50 ml como mínimo) y extraer 20 ml de agua sin gas con la jeringuilla.
2. Esperar 10 minutos y, a continuación, agitar vigorosamente para dispersar el contenido por completo.
3. Administrar de inmediato a través de la sonda NG.
4. Rellenar la jeringuilla con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos del comprimido ni en la jeringuilla ni en la sonda.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

Erleada no está recomendado en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes, incluido, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, ictus reciente (durante el último año), tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales. Si se presenta una convulsión durante el tratamiento con Erleada, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En dos estudios aleatorizados (SPARTAN y TITAN) se observaron convulsiones en el 0,6 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores predisponentes.

No hay experiencia clínica con la reinstauración del tratamiento con Erleada en los pacientes que han sufrido una convulsión.

Caidas y fracturas

Se han descrito caídas y fracturas en los pacientes tratados con apalutamida (ver sección 4.8). Se debe evaluar el riesgo de fracturas y caídas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Erleada y se debe seguir vigilando y tratando a los pacientes según los protocolos de tratamiento establecidos y se debe valorar el uso de terapias dirigidas al hueso.

Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se han descrito casos de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo episodios que causaron la muerte, en pacientes tratados con apalutamida (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo cardíacos/cerebrovasculares isquémicos. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos. Se deberá optimizar el manejo de los factores de riesgo, tales como la hipertensión, diabetes o dislipemia, según la práctica habitual.

Uso concomitante con otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con apalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de apalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5) si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta de apalutamida con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. Si Erleada se administra de forma conjunta con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5).

Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido angina grave/inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej., embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, incluidos accidentes isquémicos transitorios), o arritmias ventriculares clínicamente significativas. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de apalutamida. Si se prescribe Erleada, se debe vigilar a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa para controlar los factores de riesgo, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, u otros trastornos cardiometabólicos (ver sección 4.8). Si fuera necesario, tras iniciar el tratamiento con Erleada se tratará a los pacientes de estos trastornos conforme a los protocolos de tratamiento establecidos.

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

Antes de iniciar el tratamiento con Erleada, en los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de *Torsade de pointes*.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RCAG)

Se han observado notificaciones poscomercialización de RCAG incluidas síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con Erleada (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden sugerir la presencia de DRESS o SJS/NET. Si estos síntomas se observan, Erleada se debe retirar inmediatamente y los pacientes deben consultar con su médico inmediatamente.

Erleada no debe ser reiniciado en ningún momento en pacientes que hayan experimentado DRESS o SJS/NET mientras tomaban Erleada y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se han observado casos de EPI en informes poscomercialización de pacientes tratados con apalutamida, incluidos casos mortales. En caso de aparición y/o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con apalutamida en espera de una investigación adicional de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con apalutamida e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario (ver sección 4.8)

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 240 mg (4 comprimidos); esto es, esencialmente, "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La eliminación de apalutamida y la formación de su metabolito activo, N-desmetil apalutamida, está mediado por el CYP2C8 y el CYP3A4 que participan de forma similar en el estado estacionario. No se

esperan cambios clínicamente importantes en la exposición global por interacción medicamentosa con inhibidores o inductores del CYP2C8 o el CYP3A4. Apalutamida es un inductor de enzimas y transportadores y puede conducir a un aumento en la eliminación de muchos medicamentos de uso común.

Posible efecto de otros medicamentos sobre la exposición a apalutamida

Medicamentos que inhiben el CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción medicamentosa, la C_{max} de apalutamida descendió un 21 %, mientras que el AUC aumentó un 68 % después de la administración conjunta de una dosis única de apalutamida de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente del CYP2C8). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la C_{max} descendió un 21 %, mientras que el AUC aumentó un 45 %. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Erleada se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, clopidogrel) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Erleada en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 afecten a la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

El CYP3A4 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción farmacológica, la C_{max} de apalutamida descendió un 22 % mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de una dosis única de Erleada de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la C_{max} descendió un 22 % mientras que el AUC volvió a ser similar. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Erleada se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Erleada en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP3A4 afecten a la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o el CYP2C8

Los efectos de los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. En base a los resultados del estudio de interacción medicamentosa con un inhibidor potente del CYP3A4 o del CYP2C8 no se espera que los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 tengan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de apalutamida o de las fracciones activas, por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando Erleada se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4 o el CYP2C8.

Posible efecto de apalutamida sobre la exposición a otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos de uso común que son sustratos de las enzimas o de los transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente.

Enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios *in vitro* demostraron que apalutamida y N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes del CYP3A4 y el CYP2B6, son inhibidores moderados del CYP2B6 y el CYP2C8, e inhibidores leves del CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4. Apalutamida y N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 ni al CYP2D6 a concentraciones terapéuticamente relevantes. No se ha evaluado *in vivo* el efecto de apalutamida sobre los sustratos del CYP2B6 y actualmente se

desconoce el efecto neto. Cuando los sustratos de CYP2B6 (p. ej., efavirenz) se administran con Erleada, se deben vigilar las reacciones adversas y evaluar la pérdida de eficacia del sustrato, pudiéndose requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

En el ser humano, apalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y el CYP2C19, y un inductor débil del CYP2C9. En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP dio como resultado una disminución de un 92 % del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 85 % del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19), y de un 46 % del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9). Apalutamida no provocó cambios clínicamente importantes en la exposición a sustratos del CYP2C8. El uso concomitante de Erleada con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p. ej., darunavir, felodipino, midazolam, simvastatina), el CYP2C19 (p. ej., diazepam, omeprazol), o el CYP2C9 (p. ej., warfarina, fenitoína) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Se recomienda sustituir estos medicamentos por otros cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se mantiene el medicamento. Si se administra con warfarina, se debe vigilar el INR durante el tratamiento con Erleada.

La inducción del CYP3A4 por apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) también se puede inducir activando el receptor de pregnano X (PXR) nuclear. La administración simultánea de Erleada con medicamentos que son sustratos de la UGT (p. ej., levotiroxina, ácido valproico) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la UGT se administran conjuntamente con Erleada, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Transportadores de fármacos

Se ha demostrado clínicamente que apalutamida es un inductor débil de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés). En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles de transportadores dio como resultado una disminución de un 30 % del AUC de fexofenadina (sustrato de la gp-P) y de un 41 % del AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1), pero no afectó a la C_{max} . El uso concomitante de Erleada con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP o el OATP1B1 (p. ej., lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1 se administran conjuntamente con Erleada, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) por apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida. No se ha observado inhibición *in vitro* del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1, por sus siglas en inglés).

Análogo de la GnRH

En sujetos con CPHSm que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de la GnRH), la administración conjunta con apalutamida no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de Erleada con medicamentos que se sabe que

prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade de pointes* tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos (p. ej. haloperidol), etc. (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Erleada puede tener efectos perjudiciales en el feto en desarrollo. Los pacientes que mantengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil, deben usar un preservativo además de otro método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de Erleada.

Embarazo

Erleada está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3). En base a un estudio de reproducción animal y a su mecanismo de acción, Erleada puede provocar daños al feto y pérdida de embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos relativos al uso de Erleada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Erleada no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que Erleada puede reducir la fertilidad en los hombres con capacidad reproductiva (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Erleada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han descrito convulsiones en pacientes que toman Erleada. Se debe informar de este riesgo a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (26 %), erupción cutánea (26 % de todos los grados y 6 % de Grado 3 o 4), hipertensión (22 %), sofocos (18 %), artralgia (17 %), diarrea (16%), caídas (13 %) y pérdida de peso (13 %). Otras reacciones adversas importantes incluyen fracturas (11 %), disminución del apetito (11%) e hipotiroidismo (8 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos endocrinos	frecuentes: hipotiroidismo ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: disminución del apetito frecuentes: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes: disgeusia, trastornos cerebrovasculares isquémicos ^b poco frecuentes: convulsión ^c (ver sección 4.4), síndrome de piernas inquietas
Trastornos cardíacos	frecuente: cardiopatía isquémica ^d no conocida: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	no conocida: enfermedad pulmonar intersticial ^e
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes: erupción cutánea ^f frecuentes: prurito, alopecia no conocida: síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ^g , síndrome de Stevens -Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) ^g , erupción liquenoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	muy frecuentes: fractura ^g , artralgia frecuentes: espasmo muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	muy frecuentes: fatiga
Exploraciones complementarias	muy frecuentes: pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	muy frecuentes: caída

^a Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante del tiroides en sangre elevada, tiroxina disminuida, tiroiditis autoinmune, tiroxina libre disminuida, triyodotironina disminuida

^b Incluye accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ictus isquémico, arterioesclerosis carotídea, estenosis carotídea, hemiparesia, infarto lagunar, ictus lagunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral

^c Incluye mordedura de lengua

^d Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión arterial coronaria, estenosis arterial coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, aumento de troponina, isquemia miocárdica

^e Ver sección 4.4

^f Ver "Erupción cutánea" en la "Descripción de algunas reacciones adversas"

^g Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión vertebral, fractura vertebral, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de vértebra torácica, fractura de miembro superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura del cartilago costal, fractura de los huesos de la cara, fractura de miembro inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura de peroné, fractura de coxis, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura por traumatismo, fractura de vértebra cervical, fractura del cuello del fémur, fractura de tibia. Ver más adelante.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción cutánea

El tipo de erupción cutánea asociado a apalutamida descrito con mayor frecuencia es macular o maculopapular. La erupción cutánea incluye erupción, erupción maculopapular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción maculosa, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, úlcera bucal, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular. Se notificaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26 % de los pacientes tratados con apalutamida. Se notificaron casos de erupción cutánea de Grado 3 (que se definen como los que afectan > 30 % del área de superficie corporal [ASC]) durante el tratamiento con apalutamida en el 6 % de los pacientes.

La mediana de días hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 83 días. La erupción se resolvió en el setenta y ocho por ciento de los pacientes, con una mediana de 78 días hasta la resolución. Los medicamentos utilizados incluyeron corticoides tópicos, antihistamínicos orales y el 19 % de los pacientes recibió corticoides sistémicos. Entre los pacientes con erupción cutánea, el tratamiento se interrumpió en el 28 % y se redujo la dosis en el 14 % de los pacientes (ver sección 4.2). La erupción cutánea volvió a aparecer en el 59 % de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento. La erupción cutánea fue causa de interrupción del tratamiento con apalutamida en el 7 % de los pacientes afectados de erupción cutánea.

Caidas y fracturas

En el estudio ARN-509-003, se notificaron fracturas en el 11,7 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 6,5 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mitad de los pacientes sufrió una caída en los 7 días previos al acontecimiento de fractura. Se notificaron caídas en el 15,6 % de los pacientes tratados con apalutamida frente al 9,0 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

En un estudio aleatorizado (SPARTAN) de pacientes con CPRCnm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 3 % de los tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (TITAN) en pacientes con CPHSm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0,5 %) tratados con apalutamida y 2 pacientes (0,2 %) tratados con placebo fallecieron por una cardiopatía isquémica (ver sección 4.4).

En el estudio SPARTAN, con una mediana de la exposición de 32,9 meses para apalutamida y 11,5 meses para el placebo, se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con apalutamida y en el 1 % de los pacientes tratados con placebo (ver más arriba). En el estudio TITAN se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en una proporción similar de pacientes en los grupos de apalutamida (1,5 %) y placebo (1,5 %). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0,2 %) tratados con apalutamida y ningún paciente tratado con placebo fallecieron por un trastorno cerebrovascular isquémico (ver sección 4.4).

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo en el 8 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 2 % de los pacientes tratados con placebo, en base a los análisis de hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) cada 4 meses. No se produjeron acontecimientos adversos de Grado 3 o 4. Se observó hipotiroidismo en el 30 % de los pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea en el grupo de apalutamida y en el 3 % de los pacientes del grupo de placebo. En los pacientes sin tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea, se observó hipotiroidismo en el 7 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los pacientes tratados con placebo.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe iniciar o ajustar la dosis del tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Erelada y se deben adoptar las medidas de soporte generales hasta que la toxicidad clínica se reduzca o se resuelva. Todavía no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis, se espera que dichas reacciones sean similares a las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, antiandrogénos, código ATC: L02BB05

Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA) administrado por vía oral que se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico. El tratamiento con apalutamida reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral. Uno de los principales metabolitos, N-desmetil apalutamida, demostró *in vitro* un tercio de la actividad de apalutamida.

Reducción del Antígeno Prostático Específico (PSA)

Apalutamida 240 mg una vez al día en combinación con TDA en pacientes con CPHSm (en el estudio TITAN) redujo el PSA a niveles indetectables (<0.2 ng/ml) en cualquier momento en el 68% de los pacientes en comparación con el 32% de los pacientes tratados solo con TDA. La mediana de tiempo hasta que el PSA era indetectable para los pacientes que recibieron apalutamida en combinación con TDA fue de 1,9 meses. Apalutamida en combinación con TDA produjo una reducción $\geq 50\%$ del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento en el 90% de los pacientes en comparación con el 55% de los pacientes tratados solo con TDA.

Apalutamida 240 mg una vez al día en combinación con TDA en pacientes con CPRC-nm (en el estudio SPARTAN) redujo el PSA a niveles indetectables (<0.2 ng/ml) en cualquier momento en el 38% de los pacientes en comparación con ningún paciente (0%) tratado solo con TDA. La mediana del tiempo hasta que el PSA era indetectable para los pacientes que recibieron apalutamida en combinación con TDA fue de 2,8 meses. Apalutamida en combinación con TDA produjo una reducción $\geq 50\%$ del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento en el 90% de los pacientes en comparación con el 2,2% de los pacientes tratados solo con TDA.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de apalutamida 240 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto, no controlado, multicéntrico y un solo grupo dedicado al intervalo QT en 45 pacientes con CPRC. En el estado estacionario, el cambio medio máximo en el intervalo QTcF desde el nivel basal fue de 12,4 ms (límite superior del IC del 90 % bilateral: 16,0 ms). En un análisis de exposición-intervalo QT, se sugiere un aumento dependiente de la concentración del intervalo QTcF para apalutamida y su metabolito activo.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de la apalutamida se han demostrado en dos estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo, el ARN-509-003 (CPRCnm) y el 56021927PCR3002 (CPHSm).

TITAN: Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico (CPHSm)

El estudio TITAN fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional y multicéntrico en el que se aleatorizó (1:1) a 1052 pacientes con CPHSm a recibir apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día (N = 525) o placebo una vez al día (N = 527). Se requirió que todos los pacientes tuvieran al menos una metástasis ósea en la gammagrafía ósea con Tecnecio^{99m}. Los pacientes fueron excluidos si el sitio de metástasis se limitaba a los ganglios linfáticos o a las vísceras (p.ej., hígado o pulmón). Todos los pacientes del estudio TITAN recibieron un análogo de la GnRH concomitante o se sometieron a una orquitectomía bilateral previa. Alrededor del 11 % de los pacientes recibieron tratamiento previo con docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dosis \leq 2 meses antes de la aleatorización y respuesta mantenida antes de la aleatorización). Los criterios de exclusión fueron metástasis cerebrales conocidas, tratamiento previo con otros antiandrogénos de última generación (p. ej., enzalutamida), inhibidores de la CYP17 (p. ej., acetato de abiraterona), inmunoterapia (p. ej., sipuleucel-T), radiofármacos u otros tratamientos para el cáncer de próstata o antecedentes de convulsiones o trastornos que puedan predisponer a las convulsiones. Se estratificó a los pacientes según la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, el uso previo de docetaxel y la región del mundo. En el estudio pudieron participar pacientes con CPHSm de alto y bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como metástasis viscerales y al menos 1 lesión ósea o al menos 4 lesiones óseas, con al menos 1 lesión ósea fuera de la columna vertebral o la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de lesión(es) ósea(s) que no cumplen con la definición de alto volumen.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 68 años (intervalo, 43-94) y el 23 % de los pacientes tenía 75 años o más. La distribución racial fue: 68 % de raza caucásica, 22 % asiática y 2 % de raza negra. El sesenta y tres por ciento (63 %) de los pacientes presentaba enfermedad de alto volumen y el 37 %, enfermedad de bajo volumen. El dieciséis por ciento (16 %) de los pacientes se había sometido previamente a cirugía, radioterapia de la próstata o ambas. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason igual o superior a 7 (92 %). El sesenta y ocho por ciento (68 %) de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrogénico de primera generación en el contexto no metastásico. Aunque los criterios para la resistencia a la castración no se determinaron al inicio del estudio, el 94 % de los pacientes mostraron una disminución en el antígeno prostático específico (PSA) desde el inicio del tratamiento de privación de andrógenos (TDA) hasta la primera dosis de apalutamida o placebo. Todos los pacientes, excepto uno del grupo de placebo, tenían una puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 o 1 al incorporarse al estudio. Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio (N = 271 con placebo y N = 170 con Erleada), el motivo más frecuente de la suspensión en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico posterior fue mayor (73 %) en los tratados con placebo comparado con los tratados con Erleada (54 %).

Los principales criterios de valoración de la eficacia del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Los resultados de eficacia del estudio TITAN se resumen en la Tabla 2 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 2: Resumen de los Resultados de Eficacia – Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)

Variable principal	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Supervivencia Global Primaria^a		
Muertes (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
Valor de p ^c	0,0053	
Supervivencia Global Actualizada^d		
Muertes (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Valor de p ^{c,e}	<0,0001	
Supervivencia libre de Progresión Radiológica		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
Valor de p ^c	<0,0001	

^a En base al análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 22 meses.

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece el tratamiento activo.

^c El valor de p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (\leq 7 frente a > 7), la región (Norte América/UE frente a otros países) y el uso previo de docetaxel (sí frente a no).

^d Mediana de seguimiento de 44 meses.

^e Este valor de p es nominal, en lugar de utilizarlo para pruebas estadísticas formales.

NE= No Estimado

En el análisis primario, se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLPr en los pacientes aleatorizados a recibir Erleada en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Se llevó a cabo un análisis actualizado de la SG en el momento del análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes con una mediana de seguimiento de 44 meses. Los resultados de este análisis actualizado fueron consistentes con los del análisis intermedio preespecificado. Se demostró la mejoría de la SG pese a que el 39 % de los pacientes del grupo placebo cruzaron al grupo de tratamiento con Erleada, con una mediana de tratamiento de 15 meses tras el cambio a Erleada.

Se observó una mejoría constante de la SLPr en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1), uso previo de docetaxel (sí o no), edad (\leq 65, \geq 65, \geq 75 años), PSA basal superior a la mediana (sí o no) y número de lesiones óseas (\leq 10 o > 10).

Se observó una mejoría de la SG consistente en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1) y puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (\leq 7 frente a > 7).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (SG) Actualizada; Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)

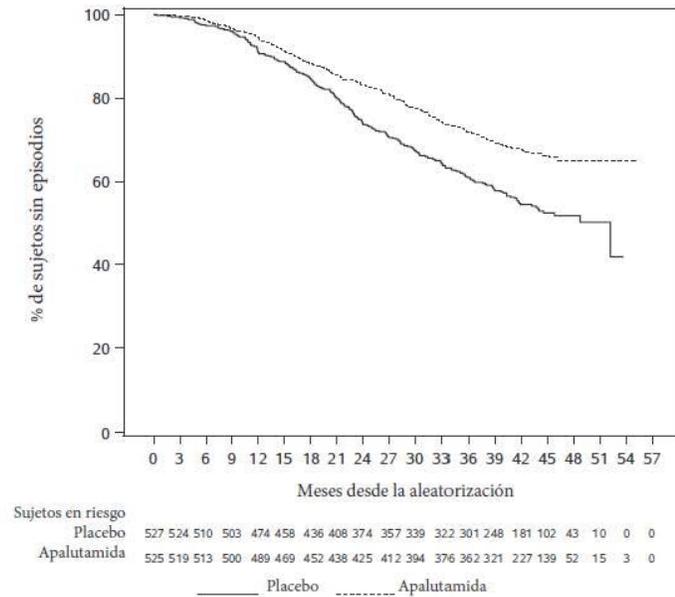
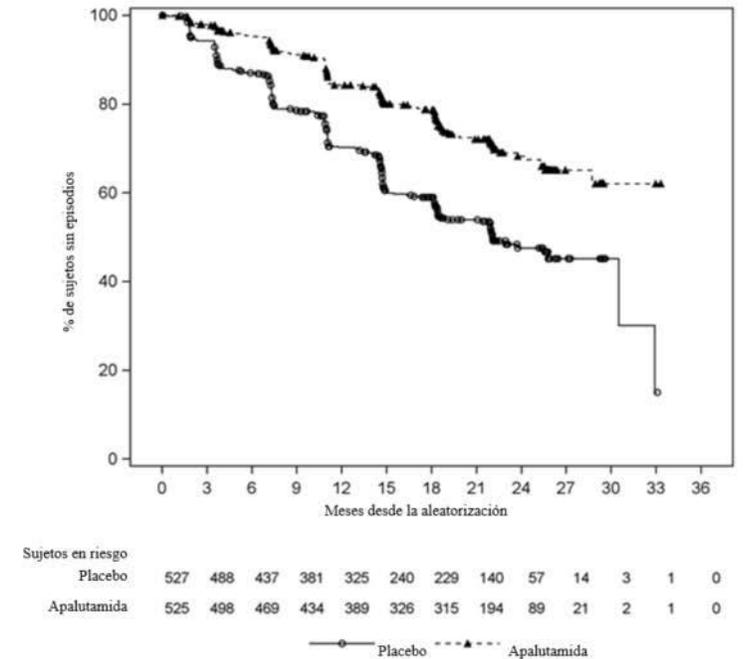


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (SLPr); Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)



El tratamiento con Edecrad retrasó de forma estadísticamente significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,391, IC = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), lo que dio lugar a una reducción del 61 % del riesgo en los sujetos del grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo.

SPARTAN: Cáncer de Próstata No Metastásico Resistente a la Castración (CPRCnm)

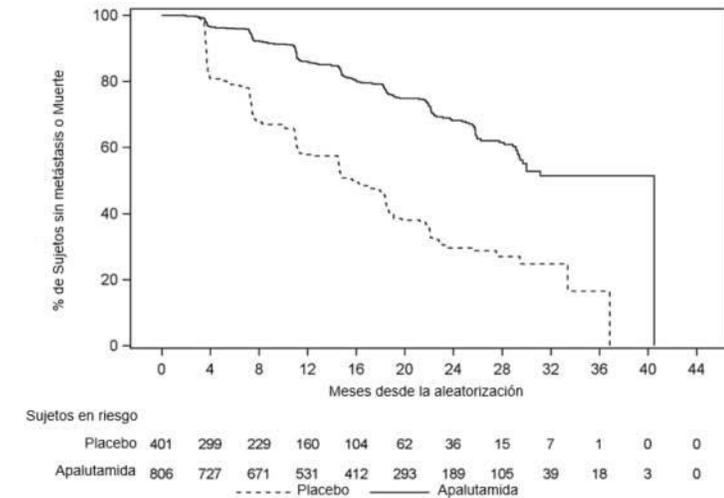
Se aleatorizó 2:1 a un total de 1207 sujetos con CPRC-NM a recibir apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA) (castración médica o castración quirúrgica previa) o placebo con TDA en un estudio clínico multicéntrico y doble ciego (Estudio ARN-509-003). Los sujetos que participaron presentaban un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT, por sus siglas en inglés) ≤ 10 meses, lo que se considera como riesgo alto de metástasis inminente y de muerte por cáncer de próstata. Todos los sujetos que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA de forma continuada durante todo el estudio. Los resultados del PSA no se comunicaron y no se utilizaron para interrumpir el tratamiento. Los sujetos aleatorizados a cualquiera de los dos grupos continuaron en tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, que se definió mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de las pruebas de diagnóstico por imagen (BICR, por sus siglas en inglés), el inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o abandono.

Las siguientes características demográficas de los pacientes y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (intervalo: 48-97) y el 26 % de los sujetos tenían 80 años o más. La distribución racial fue: 66 % raza caucásica, 5,6 % raza

negra, 1,2 % raza asiática y 0,2 % otros. El 77 % de los sujetos de ambos grupos de tratamiento se había sometido previamente a cirugía o radioterapia de la próstata. La mayoría de los sujetos tenía una puntuación en la escala Gleason de 7 o más (81 %). El 15 % de los sujetos presentaba ganglios linfáticos pelvianos <2 cm al entrar en el estudio. El 73 % de los sujetos había recibido tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación; el 69 % de los sujetos había sido tratado con bicalutamida y el 10 % con flutamida. Se confirmó que ninguno de los sujetos que participaba presentaba metástasis mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de pruebas de diagnóstico por imagen y que todos tenían una puntuación en el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ó 1 al entrar en el estudio.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable principal y se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de metástasis ósea o de tejidos blandos distantes confirmada mediante BICR o la muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero. El tratamiento con Erleada mejoró de forma significativa la SLM. Erleada redujo el riesgo relativo de metástasis a distancia o muerte un 70 % comparado con placebo (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). La mediana de la SLM para Erleada fue de 41 meses y de 16 meses para placebo (ver Figura 3). Se observó una mejoría consistente de la SLM con Erleada en todos los subgrupos preespecificados, incluido edad, raza, región del mundo, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, PSA basal, tiempo de duplicación del PSA, puntuación ECOG al inicio y el uso de terapias dirigidas al hueso.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis (SLM) en el Estudio ARN-509-003

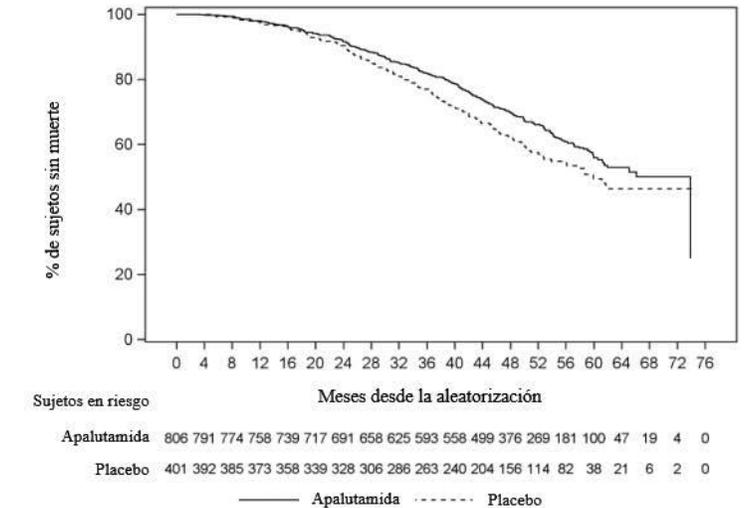


Teniendo en cuenta todos los datos, los sujetos tratados con Erleada y TDA demostraron una mejoría significativa frente a los pacientes con TDA en monoterapia para las siguientes variables secundarias de tiempo hasta metástasis (HR = 0,28; IC del 95 %: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), supervivencia libre de progresión (SLP) (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$); tiempo hasta progresión sintomática (HR = 0,57; IC del 95 %: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); supervivencia global (SG) (HR = 0,78; IC del 95 %: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) y tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,63; IC del 95 %: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

El tiempo hasta la progresión sintomática se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de un evento óseo, dolor/síntomas que requirieran iniciar un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, o progresión tumoral local/regional que requiriera radioterapia/cirugía. Aunque el número total de eventos fue pequeño, la diferencia entre los dos grupos fue suficientemente grande como para alcanzar significación estadística. El tratamiento con Erleada disminuyó el riesgo de progresión sintomática en un 43 % en comparación con el placebo (HR = 0,567; IC del 95 %: 0,443; 0,725; $p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión sintomática no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento con Erleada redujo significativamente el riesgo de muerte en un 22 % en comparación con el placebo (HR = 0,784; IC del 95 %: 0,643; 0,956; p bilateral = 0,0161). La mediana de la SG fue de 73,9 meses para el grupo de Erleada y de 59,9 meses para el grupo del placebo. Se cruzó el límite alfa predeterminado ($p \leq 0,046$) y se alcanzó la significación estadística. Esta mejora quedó demostrada teniendo en cuenta que el 19 % de los pacientes del grupo del placebo recibieron Erleada como tratamiento subsiguiente.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en el análisis final del estudio ARN-509-003



El tratamiento con Erleada redujo significativamente el riesgo de iniciar una quimioterapia citotóxica en un 37 % en comparación con el placebo (HR = 0,629; IC del 95 %: 0,489; 0,808; $p = 0,0002$) lo que demostró una mejora estadísticamente significativa para Erleada frente al placebo. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

La SLP-2, definida como el tiempo hasta la muerte o la progresión de la enfermedad por PSA, progresión radiológica o sintomática durante el primer tratamiento subsiguiente o después de este, fue mayor entre los sujetos tratados con Erleada comparado con los tratados con placebo. Los resultados demostraron una reducción del 44 % del riesgo de SLP-2 con Erleada frente al placebo (HR = 0,565; IC del 95 %: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

No hubo efectos perjudiciales en la calidad de vida relacionada con la salud global con la adición de Erleada a TDA y se observó una diferencia pequeña pero no clínicamente significativa en el cambio desde la situación basal en favor de Erleada en el análisis de la puntuación total y las subescalas de la evaluación funcional del tratamiento del cáncer-próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Erleada en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de próstata avanzado. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración repetida una vez al día, la exposición a apalutamida (C_{max} y el área bajo la curva de la concentración [(AUC)] aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis de 30 a 480 mg. Tras la administración de 240 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario de apalutamida después de 4 semanas y la tasa de acumulación media fue 5 veces superior a la de la dosis única, aproximadamente. En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la C_{max} y el AUC de apalutamida fueron de 6 µg/ml (28 %) y 100 µg.h/ml (32 %), respectivamente. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de apalutamida fueron bajas, con un cociente medio pico-valle de 1,63. Se observó un aumento en el aclaramiento aparente (CL/F) con dosis repetidas, probablemente debido a la inducción del propio metabolismo de la apalutamida.

En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la C_{max} y el AUC del principal metabolito activo, N-desmetil apalutamida, fueron de 5,9 µg/ml (18 %) y 124 µg.h/ml (19 %), respectivamente. N-desmetil apalutamida se caracteriza por un perfil de concentración-tiempo plano en estado estacionario con un cociente medio pico-valle de 1,27. El cociente medio (CV %) del AUC de metabolito/medicamento original para N-desmetil apalutamida tras la administración de dosis repetidas fue de 1,3 (21 %), aproximadamente. En base a la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, N-desmetil apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de apalutamida.

Absorción

Después de la administración oral, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) fue de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 100 %, aproximadamente, lo que indica que la apalutamida se absorbe de manera completa tras la administración oral.

La administración de apalutamida a sujetos sanos en condiciones de ayuno o con una comida rica en grasa no produjo cambios clínicamente relevantes en la C_{max} ni el AUC. La mediana del tiempo hasta la t_{max} se retrasó unas 2 horas con alimento (ver sección 4.2).

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológico relevantes, por tanto no se espera que los fármacos reductores de ácido (p. ej., inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H_2 , antiácido) afecten a la solubilidad o la biodisponibilidad de apalutamida.

In vitro, apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida son sustratos de la gp-P. Dado que apalutamida se absorbe completamente tras la administración oral, la gp-P no limita la absorción de apalutamida y, por tanto, no se esperara que la inhibición o inducción de la gp-P afecte a la biodisponibilidad de apalutamida.

Distribución

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

Apalutamida y N-desmetil apalutamida se unen en un 96 % y un 95 % a las proteínas plasmáticas, respectivamente, principalmente se unen a la albúmina sérica de forma independiente de la concentración.

Biotransformación

Tras la administración de una dosis oral única de 240 mg de apalutamida marcada con ^{14}C , apalutamida, el metabolito activo, N-desmetil apalutamida, y un metabolito de ácido carboxílico inactivo representaron la mayor parte de la radioactividad de ^{14}C en plasma, con el 45 %, 44 %, y 3 %, respectivamente del total de ^{14}C -AUC.

El metabolismo es la principal vía de eliminación de apalutamida. Se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son metabolizadas a posteriori por una carboxilesterasa para formar el metabolito de ácido carboxílico inactivo. La contribución del CYP2C8 y el CYP3A4 al metabolismo de apalutamida se estima que es del 58 % y el 13 % después de una dosis única, pero es de esperar que el nivel de contribución cambie en estado estacionario debido a la inducción del CYP3A4 por la apalutamida después de la administración repetida.

Eliminación

Apalutamida, principalmente en forma de sus metabolitos, se elimina de manera principal a través de orina. Después de una única administración oral de apalutamida radiomarcada, se recuperó el 89 % de la radioactividad hasta 70 días después de la administración: el 65 % se recuperó en la orina (1,2 % de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2,7 % en forma de N-desmetil apalutamida) y el 24 % se recuperó en las heces (1,5 % de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2 % en forma de N-desmetil apalutamida).

El aclaramiento oral aparente (CL/F) de apalutamida es de 1,3 l/h después de una dosis única y aumenta a 2,0 l/h en estado estacionario tras la administración una vez al día. La semivida eficaz media para apalutamida en los pacientes es de 3 días en estado estacionario, aproximadamente.

Los datos *in vitro* indican que apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida no son sustratos de la BCRP, el OATP1B1 o el OATP1B3.

Poblaciones especiales

A continuación, se resumen los efectos de la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la edad, la raza y otros factores extrínsecos sobre la farmacocinética de apalutamida.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico de apalutamida en insuficiencia renal. En los análisis de farmacocinética por poblaciones en base a los datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) y en sujetos sanos, no se observaron diferencias significativas en la exposición sistémica a apalutamida entre sujetos con insuficiencia renal previa de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m²; N=585) y los sujetos con función renal normal al inicio (TFGe \geq 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Debido a la falta de datos no se ha establecido el posible efecto de la insuficiencia renal grave ni de la enfermedad renal terminal (TFGe \leq 29 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

En un estudio específico sobre la insuficiencia hepática se comparó la exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática leve al inicio (N=8, Child-Pugh Clase A, puntuación media = 5,3) o insuficiencia hepática moderada (N=8, Child-Pugh Clase B, puntuación media = 7,6) frente a los controles sanos con función hepática normal (N=8). Después de una única dosis oral de 240 mg de apalutamida, la razón media geométrica (GMR) del AUC y la C_{max} de apalutamida en sujetos con insuficiencia leve fue del 95 % y el 102 %, respectivamente, y la GMR del AUC y la C_{max} de apalutamida en sujetos con insuficiencia moderada fue del 113 % y el 104 %, respectivamente, comparado con los sujetos control sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos respecto a apalutamida de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Etnia y raza

Según el análisis de la farmacocinética por poblaciones, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de apalutamida entre blancos (caucásicos o hispanos o latinos; N=761), negros (de ascendencia africana o afroamericanos; N=71), asiáticos (no japoneses; N=58) y japoneses (N=58).

Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la edad (intervalo: 18 a 94 años) no tiene una influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de apalutamida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Apalutamida demostró no ser genotóxico en una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Apalutamida no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón macho transgénico (Tg.rasH2) a dosis de hasta 30 mg/kg por día, lo que sería 1,2 veces para apalutamida y 0,5 veces para N-desmetil apalutamida, la exposición clínica (AUC) a la dosis clínica recomendada de 240 mg/día.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho Sprague Dawley, se administró apalutamida por sonda oral en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día (0,2, 0,7 y 2,5 veces el AUC en pacientes (exposición humana a la dosis recomendada de 240 mg), respectivamente). Se observaron hallazgos neoplásicos, incluido un aumento de la incidencia de adenoma y carcinoma testicular de células de Leydig a dosis superiores o iguales a 5 mg/kg/día, adenocarcinoma y fibroadenoma mamario a 15 mg/kg/día o 50 mg/kg/día, y adenoma folicular de tiroides a 50 mg/kg/día. Estos hallazgos se consideraron específicos de ratas y, por lo tanto, de relevancia limitada para los humanos.

Es probable que el tratamiento con apalutamida afecte a la fertilidad masculina según los resultados de estudios de toxicología a dosis repetidas que fueron consistentes con la actividad farmacológica de apalutamida. En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros macho se observó atrofia, aspermia/hipospermia, degeneración y/o hiperplasia o hipertrofia del sistema reproductivo a dosis correspondientes a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó un descenso de la concentración y la motilidad de los espermatozoides, de la tasa de copulación y la fertilidad (al aparearse con hembras no tratadas) además de un menor peso de las glándulas sexuales secundarias y del epidídimo después de 4 semanas de administración a dosis que corresponden a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC. Los efectos sobre las ratas macho se revirtieron 8 semanas después de la última administración de apalutamida.

En un estudio preliminar en ratas de toxicidad durante el desarrollo embrionario, apalutamida causó toxicidad en el desarrollo cuando se administró oralmente a dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (días de gestación 6-20). Estas dosis dieron como resultado exposiciones sistémicas aproximadas de 2, 4 y 6 veces, respectivamente, en base al AUC, la exposición en humanos

con la dosis de 240 mg/día. Los hallazgos incluyeron hembras no embarazadas con 100 mg/kg/día y letalidad embrionofetal (reabsorciones) a dosis ≥ 50 mg/kg/día, distancia anogenital fetal disminuida y glándula pituitaria deformada (forma más redondeada) con ≥ 25 mg/kg/día. También se observaron variaciones esqueléticas (falanges sin osificar, acortamiento de las costillas supernumerarias toracolumbares y/o anomalías del hioides) a dosis ≥ 25 mg/kg/día, sin efecto sobre el peso fetal medio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Silíce coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Acetato succinato de hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Celulosa microcristalina (silicificada)

Recubrimiento con película

Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)
Talco
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno (PP). Cada frasco contiene 120 comprimidos recubiertos con película y un total de 6 g de desecante gel de sílice.

Blíster de PVC-PCITFE sellado con una lámina de aluminio dentro de un estuche a prueba de niños.

- Cada caja de 28 días contiene 112 comprimidos recubiertos con película, en 4 estuches de cartón de 28 comprimidos recubiertos con película cada uno.
- Cada caja de 30 días contiene 120 comprimidos recubiertos con película, en 5 estuches de cartón de 24 comprimidos recubiertos con película cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Presentaciones y precios Erleada 60 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL: 3.173,33 €; PVP: 3.229,24 €; PVP IVA: 3.358,41 €
Condiciones de prescripción y dispensación Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1342/001
EU/1/18/1342/002
EU/1/18/1342/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2019
Fecha de la última renovación: 22 de septiembre de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<https://www.ema.europa.eu>) y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Financiación aprobada por el SNS para el tratamiento de CPRC-nm para pacientes con alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSADT) < 6 meses) y niveles de PSA \geq 2 ng/ml con niveles de testosterona bajo castración, y para el tratamiento de pacientes con CPSHm en combinación con TPA en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir docetaxel.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Erleada 240 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de apalutamida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de gris azulado a gris, forma ovalada (21 mm de largo por 10 mm de ancho), grabados con "E240" en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Erleada está indicado:

- en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis (ver sección 5.1).
- en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con apalutamida se debe iniciar y supervisar por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es de 240 mg (un comprimido de 240 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No se deben tomar comprimidos adicionales para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente sufre una toxicidad de Grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir de forma temporal la administración en lugar de interrumpir de forma permanente el tratamiento hasta que los síntomas mejoren a Grado ≤ 1 o al grado inicial, después se debe reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado. Para las reacciones adversas más frecuentes, (ver sección 4.8).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave ya que apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Si se inicia el tratamiento, se deben vigilar en los pacientes las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8 y reducir la dosis de acuerdo a la sección 4.2 Posología y forma de administración.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente).

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda Erleada, ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y apalutamida se elimina principalmente por vía hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de apalutamida en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido se debe tragar entero para garantizar que se tome la dosis prevista completa. El comprimido no se debe machacar ni partir. El comprimido se puede tomar con o sin alimentos.

Toma de Erleada con bebidas sin gas o alimentos blandos

Para los pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, Erleada se puede disolver en agua sin gas y después mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana, yogur bebible o más agua, como se indica a continuación:

1. Colocar el comprimido de Erleada 240 mg entero en una taza. No machacar ni partir el comprimido.
2. Añadir aproximadamente 10 ml (2 cucharaditas) de agua sin gas para que el comprimido quede totalmente cubierto de agua.
3. Esperar 2 minutos hasta que el comprimido se rompa y se disperse y, a continuación, remover la mezcla.
4. Añadir en 30 ml (6 cucharaditas o 2 cucharadas) de una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos: zumo de naranja, té verde, compota de manzana, yogur bebible o más agua, y remover la mezcla.
5. Tragar la mezcla de inmediato.
6. Enjuagar la taza con agua suficiente para asegurar que se toma la dosis completa y beber de inmediato.
7. No guardar la mezcla de medicamento/alimento para tomar más tarde.

Administración a través de sonda nasogástrica

El comprimido de Erleada 240 mg también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (sonda NG) de calibre 8 F o mayor, como se indica a continuación:

1. Colocar el comprimido de Erleada 240 mg entero en el cilindro de una jeringuilla (utilizar una jeringuilla de 20 ml como mínimo) y extraer 10 ml de agua sin gas con la jeringuilla.
2. Esperar 10 minutos y agitar vigorosamente para dispersar el contenido por completo.
3. Administrar de inmediato a través de la sonda NG.
4. Rellenar la jeringuilla con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos del comprimido ni en la jeringuilla ni en la sonda.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

Erleada no está recomendado en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes, incluido, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, ictus reciente (durante el último año), tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales. Si se presenta una convulsión durante el tratamiento con Erleada, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En dos estudios aleatorizados (SPARTAN y TITAN) se observaron convulsiones en el 0,6 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores predisponentes.

No hay experiencia clínica con la reinstauración del tratamiento con Erleada en los pacientes que han sufrido una convulsión.

Caídas y fracturas

Se han descrito caídas y fracturas en los pacientes tratados con apalutamida (ver sección 4.8). Se debe evaluar el riesgo de fracturas y caídas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Erleada y se debe seguir vigilando y tratando a los pacientes según los protocolos de tratamiento establecidos y se debe valorar el uso de terapias dirigidas al hueso.

Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se han descrito casos de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo episodios que causaron la muerte, en pacientes tratados con apalutamida (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo cardíacos/cerebrovasculares isquémicos. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos. Se deberá optimizar el manejo de los factores de riesgo, tales como la hipertensión, diabetes o dislipemia, según la práctica habitual.

Uso concomitante con otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con apalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de apalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5) si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta de apalutamida con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. Si Erleada se administra de forma conjunta con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5).

Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluido angina grave/inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos (p. ej., embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, incluidos accidentes isquémicos transitorios), o arritmias ventriculares clínicamente significativas. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de apalutamida. Si se prescribe Erleada, se debe vigilar a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa para controlar los factores de riesgo, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, u otros trastornos cardiometabólicos (ver sección 4.8). Si fuera necesario, tras iniciar el tratamiento con Erleada se tratará a los pacientes de estos trastornos conforme a los protocolos de tratamiento establecidos.

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

Antes de iniciar el tratamiento con Erleada, en los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos evaluarán la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de *Torsade de pointes*.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RCAG)

Se han observado notificaciones poscomercialización de RCAG incluidas síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) y Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con Erleada (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden sugerir la presencia de DRESS o SJS/NET. Si estos síntomas se observan, Erleada se debe retirar inmediatamente y los pacientes deben consultar con su médico inmediatamente.

Erleada no debe ser reiniciado en ningún momento en pacientes que hayan experimentado DRESS o SJS/NET mientras tomaban Erleada y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

Se han observado casos de EPI en informes poscomercialización de pacientes tratados con apalutamida, incluidos casos mortales. En caso de aparición y/o empeoramiento inexplicable de

los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con apalutamida en espera de una investigación adicional de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, se debe suspender el tratamiento con apalutamida e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario (ver sección 4.8)

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 240 mg (1 comprimido); esto es, esencialmente, "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La eliminación de apalutamida y la formación de su metabolito activo, N-desmetil apalutamida, está mediado por el CYP2C8 y el CYP3A4 que participan de forma similar en el estado estacionario. No se esperan cambios clínicamente importantes en la exposición global por interacción medicamentosa con inhibidores o inductores del CYP2C8 o el CYP3A4. Apalutamida es un inductor de enzimas y transportadores y puede conducir a un aumento en la eliminación de muchos medicamentos de uso común.

Posible efecto de otros medicamentos sobre la exposición a apalutamida

Medicamentos que inhiben el CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción medicamentosa, la C_{max} de apalutamida descendió un 21 %, mientras que el AUC aumentó un 68 % después de la administración conjunta de una dosis única de apalutamida de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente del CYP2C8). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la C_{max} descendió un 21 %, mientras que el AUC aumentó un 45 %. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Erleada se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, clopidogrel) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Erleada en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 afecten a la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

El CYP3A4 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción farmacológica, la C_{max} de apalutamida descendió un 22 % mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de una dosis única de Erleada de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la C_{max} descendió un 22 % mientras que el AUC volvió a ser similar. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando Erleada se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir, claritromicina) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de Erleada en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2). No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP3A4 afecten a la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o el CYP2C8

Los efectos de los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. En base a los resultados del estudio de interacción medicamentosa con un inhibidor potente del CYP3A4 o del CYP2C8 no se espera que los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 tengan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de apalutamida o de las fracciones activas, por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando Erleada se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4 o el CYP2C8.

Posible efecto de apalutamida sobre la exposición a otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos de uso común que son sustratos de las enzimas o de los transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente.

Enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios *in vitro* demostraron que apalutamida y N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes del CYP3A4 y el CYP2B6, son inhibidores moderados del CYP2B6 y el CYP2C8, e inhibidores leves del CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4. Apalutamida y N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 ni al CYP2D6 a concentraciones terapéuticamente relevantes. No se ha evaluado *in vivo* el efecto de apalutamida sobre los sustratos del CYP2B6 y actualmente se desconoce el efecto neto. Cuando los sustratos de CYP2B6 (p. ej., efavirenz) se administran con Erleada, se deben vigilar las reacciones adversas y evaluar la pérdida de eficacia del sustrato, pudiéndose requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

En el ser humano, apalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y el CYP2C19, y un inductor débil del CYP2C9. En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP dio como resultado una disminución de un 92 % del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 85 % del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19), y de un 46 % del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9). Apalutamida no provocó cambios clínicamente importantes en la exposición a sustratos del CYP2C8. El uso concomitante de Erleada con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (p. ej., darunavir, felodipino, midazolam, simvastatina), el CYP2C19 (p. ej., diazepam, omeprazol), o el CYP2C9 (p. ej., warfarina, fenitoína) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Se recomienda sustituir estos medicamentos por otros cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se mantiene el medicamento. Si se administra con warfarina, se debe vigilar el INR durante el tratamiento con Erleada.

La inducción del CYP3A4 por apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) también se puede inducir activando el receptor de pregnano X (PXR) nuclear. La administración simultánea de Erleada con medicamentos que son sustratos de la UGT (p. ej., levotiroxina, ácido valproico) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la UGT se administran conjuntamente con Erleada, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Transportadores de fármacos

Se ha demostrado clínicamente que apalutamida es un inductor débil de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés). En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles de transportadores dio como resultado una disminución de un 30 % del AUC de fexofenadina (sustrato de la gp-P) y de un 41 % del AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1), pero no afectó a la C_{max} . El uso concomitante de Erleada con medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP o el OATP1B1 (p. ej.,

lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1 se administran conjuntamente con Erleada, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) por apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida. No se ha observado inhibición *in vitro* del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1, por sus siglas en inglés).

Análogo de la GnRH

En sujetos con CPHSm que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de la GnRH), la administración conjunta con apalutamida no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de Erleada con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade de pointes* tales como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos (p. ej., haloperidol), etc. (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Erleada puede tener efectos perjudiciales en el feto en desarrollo. Los pacientes que mantengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil, deben usar un preservativo además de otro método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de Erleada.

Embarazo

Erleada está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.3). En base a un estudio de reproducción animal y a su mecanismo de acción, Erleada puede provocar daños al feto y pérdida de embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos relativos al uso de Erleada en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Erleada no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que Erleada puede reducir la fertilidad en los hombres con capacidad reproductiva (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Erleada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han descrito convulsiones en pacientes que toman Erleada. Se debe informar de este riesgo a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (26 %), erupción cutánea (26 % de todos los grados y 6 % de Grado 3 o 4), hipertensión (22 %), sofocos (18 %), artralgia (17 %), diarrea (16%), caídas (13 %) y pérdida de peso (13 %). Otras reacciones adversas importantes incluyen fracturas (11 %), disminución del apetito (11%) e hipotiroidismo (8 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos endocrinos	frecuentes: hipotiroidismo ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: disminución del apetito frecuentes: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes: disgeusia, trastornos cerebrovasculares isquémicos ^b poco frecuentes: convulsión ^c (ver sección 4.4), síndrome de piernas inquietas
Trastornos cardíacos	frecuente: cardiopatía isquémica ^d no conocida: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	no conocida: enfermedad pulmonar intersticial ^e
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	muy frecuentes: erupción cutánea ^f frecuentes: prurito, alopecia no conocida: síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ^g , síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) ^g , erupción liquenoide

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	muy frecuentes: fractura ^g , artralgia frecuentes: espasmo muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	muy frecuentes: fatiga
Exploraciones complementarias	muy frecuentes: pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	muy frecuentes: caída

- ^a Incluye hipotiroidismo, hormona estimulante del tiroides en sangre elevada, tiroxina disminuida, tiroiditis autoinmune, tiroxina libre disminuida, triyodotironina disminuida
- ^b Incluye accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, ictus isquémico, arterioesclerosis carotídea, estenosis carotídea, hemiparesia, infarto lagunar, ictus lagunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral
- ^c Incluye mordedura de lengua
- ^d Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión arterial coronaria, estenosis arterial coronaria, síndrome coronario agudo, arteriosclerosis coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, aumento de troponina, isquemia miocárdica
- ^e Ver sección 4.4
- ^f Ver “Erupción cutánea” en la “Descripción de algunas reacciones adversas”
- ^g Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión vertebral, fractura vertebral, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de vértebra torácica, fractura de miembro superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura del cartilago costal, fractura de los huesos de la cara, fractura de miembro inferior, fractura osteopéptica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura de peroné, fractura de coxis, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura por traumatismo, fractura de vértebra cervical, fractura del cuello del fémur, fractura de tibia. Ver más adelante.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción cutánea

El tipo de erupción cutánea asociado a apalutamida descrito con mayor frecuencia es macular o maculopapular. La erupción cutánea incluye erupción, erupción maculopapular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción maculosa, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, úlcera bucal, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular. Se notificaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26 % de los pacientes tratados con apalutamida. Se notificaron casos de erupción cutánea de Grado 3 (que se definen como los que afectan > 30 % del área de superficie corporal [ASC]) durante el tratamiento con apalutamida en el 6 % de los pacientes.

La mediana de días hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 83 días. La erupción se resolvió en el setenta y ocho por ciento de los pacientes, con una mediana de 78 días hasta la resolución. Los medicamentos utilizados incluyeron corticoides tópicos, antihistamínicos orales y el 19 % de los pacientes recibió corticoides sistémicos. Entre los pacientes con erupción cutánea, el tratamiento se interrumpió en el 28 % y se redujo la dosis en el 14 % de los pacientes (ver sección 4.2). La erupción cutánea volvió a aparecer en el 59 % de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento. La erupción cutánea fue causa de interrupción del tratamiento con apalutamida en el 7 % de los pacientes afectados de erupción cutánea.

Caídas y fracturas

En el estudio ARN-509-003, se notificaron fracturas en el 11,7 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 6,5 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mitad de los pacientes sufrió una caída en los 7 días previos al acontecimiento de fractura. Se

notificaron caídas en el 15,6 % de los pacientes tratados con apalutamida frente al 9,0 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Cardiopatía isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

En un estudio aleatorizado (SPARTAN) de pacientes con CPRNm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 3 % de los tratados con placebo. En un estudio aleatorizado (TITAN) en pacientes con CPHSm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0,5 %) tratados con apalutamida y 2 pacientes (0,2 %) tratados con placebo fallecieron por una cardiopatía isquémica (ver sección 4.4).

En el estudio SPARTAN, con una mediana de la exposición de 32,9 meses para apalutamida y 11,5 meses para el placebo, se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 1 % de los pacientes tratados con placebo (ver más arriba). En el estudio TITAN se produjeron trastornos cerebrovasculares isquémicos en una proporción similar de pacientes en los grupos de apalutamida (1,5 %) y placebo (1,5 %). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0,2 %) tratados con apalutamida y ningún paciente tratado con placebo fallecieron por un trastorno cerebrovascular isquémico (ver sección 4.4).

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo en el 8 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 2 % de los pacientes tratados con placebo, en base a los análisis de hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) cada 4 meses. No se produjeron acontecimientos adversos de Grado 3 o 4. Se observó hipotiroidismo en el 30 % de los pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea en el grupo de apalutamida y en el 3 % de los pacientes del grupo de placebo. En los pacientes sin tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea, se observó hipotiroidismo en el 7 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los pacientes tratados con placebo. Cuando esté clínicamente indicado, se debe iniciar o ajustar la dosis del tratamiento reconstitutivo de la hormona tiroidea (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de Erleada y se deben adoptar las medidas de soporte generales hasta que la toxicidad clínica se reduzca o se resuelva. Todavía no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis, se espera que dichas reacciones sean similares a las reacciones adversas incluidas en la sección 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, antiandrógenos, código ATC: L02BB05

Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA) administrado por vía oral que se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico. El tratamiento con apalutamida reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral. Uno de los principales metabolitos, N-desmetil apalutamida, demostró *in vitro* un tercio de la actividad de apalutamida.

Reducción del Antígeno Prostático Específico (PSA)

Apalutamida 240 mg una vez al día en combinación con ADT en pacientes con CPHSm (en el estudio TITAN) redujo el PSA a niveles indetectables (<0.2 ng/ml) en cualquier momento en el 68% de los pacientes en comparación con el 32% de los pacientes que tomaron ADT solo. La mediana de tiempo hasta que el PSA era indetectable para los pacientes que recibieron apalutamida en combinación con ADT fue de 1,9 meses. Apalutamida en combinación con ADT produjo una reducción del $\geq 50\%$ del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento en el 90% de los pacientes en comparación con el 55% de los pacientes que tomaron ADT solo.

Apalutamida 240 mg una vez al día en combinación con ADT en pacientes con CPRC-nm (en el estudio SPARTAN) redujo el PSA a niveles indetectables (<0.2 ng/ml) en cualquier momento en el 38% de los pacientes en comparación con ningún paciente (0%) que tomaron ADT solo. La mediana del tiempo hasta que el PSA era indetectable para los pacientes que recibieron apalutamida en combinación con ADT fue de 2,8 meses. Apalutamida en combinación con ADT produjo una reducción del $\geq 50\%$ del PSA con respecto al valor inicial en cualquier momento en el 90% de los pacientes en comparación con el 2,2% de los pacientes que tomaron ADT solo.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de apalutamida 240 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto, no controlado, multicéntrico y un solo grupo dedicado al intervalo QT en 45 pacientes con CPRC. En el estado estacionario, el cambio medio máximo en el intervalo QTcF desde el nivel basal fue de 12,4 ms (límite superior del IC del 90 % bilateral: 16,0 ms). En un análisis de exposición-intervalo QT, se sugiere un aumento dependiente de la concentración del intervalo QTcF para apalutamida y su metabolito activo.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de la apalutamida se han demostrado en dos estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo, el ARN-509-003 (CPRCnm) y el 56021927PCR3002 (CPHSm).

TITAN: Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico (CPHSm)

El estudio TITAN fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multinacional y multicéntrico en el que se aleatorizó (1:1) a 1052 pacientes con CPHSm a

recibir apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día (N = 525) o placebo una vez al día (N = 527). Se requirió que todos los pacientes tuvieran al menos una metástasis ósea en la gammagrafía ósea con Tecnecio^{99m}. Los pacientes fueron excluidos si el sitio de metástasis se limitaba a los ganglios linfáticos o a las vísceras (p.ej., hígado o pulmón). Todos los pacientes del estudio TITAN recibieron un análogo de la GnRH concomitante o se sometieron a una orquitectomía bilateral previa. Alrededor del 11 % de los pacientes recibieron tratamiento previo con docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dosis ≤ 2 meses antes de la aleatorización y respuesta mantenida antes de la aleatorización). Los criterios de exclusión fueron metástasis cerebrales conocidas, tratamiento previo con otros antiandrogénos de última generación (p. ej., enzalutamida), inhibidores de la CYP17 (p. ej., acetato de abiraterona), inmunoterapia (p. ej., sipuleucel-T), radiofármacos u otros tratamientos para el cáncer de próstata o antecedentes de convulsiones o trastornos que puedan predisponer a las convulsiones. Se estratificó a los pacientes según la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico, el uso previo de docetaxel y la región del mundo. En el estudio pudieron participar pacientes con CPHSm de alto y bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como metástasis viscerales y al menos 1 lesión ósea o al menos 4 lesiones óseas, con al menos 1 lesión ósea fuera de la columna vertebral o la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de lesión(es) ósea(s) que no cumplen con la definición de alto volumen.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 68 años (intervalo, 43-94) y el 23 % de los pacientes tenía 75 años o más. La distribución racial fue: 68 % de raza caucásica, 22 % asiática y 2 % de raza negra. El sesenta y tres por ciento (63 %) de los pacientes presentaba enfermedad de alto volumen y el 37 %, enfermedad de bajo volumen. El dieciséis por ciento (16 %) de los pacientes se había sometido previamente a cirugía, radioterapia de la próstata o ambas. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason igual o superior a 7 (92 %). El sesenta y ocho por ciento (68 %) de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrogénico de primera generación en el contexto no metastásico. Aunque los criterios para la resistencia a la castración no se determinaron al inicio del estudio, el 94 % de los pacientes mostraron una disminución en el antígeno prostático específico (PSA) desde el inicio del tratamiento de privación de andrógenos (TDA) hasta la primera dosis de apalutamida o placebo. Todos los pacientes, excepto uno del grupo de placebo, tenían una puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 o 1 al incorporarse al estudio. Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio (N = 271 con placebo y N = 170 con Erleada), el motivo más frecuente de la suspensión en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico posterior fue mayor (73 %) en los tratados con placebo comparado con los tratados con Erleada (54 %).

Los principales criterios de valoración de la eficacia del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Los resultados de eficacia del estudio TITAN se resumen en la Tabla 2 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 2: Resumen de los Resultados de Eficacia – Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)

Variable principal	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Supervivencia Global Primaria^a		
Muertes (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,671 (0,507, 0,890)	
Valor de p ^c	0,0053	
Supervivencia Global Actualizada^d		
Muertes (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)

Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,651 (0,534, 0,793)	
Valor de p ^{c,e}	<0,0001	
Supervivencia libre de Progresión Radiológica		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46, 32,92)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^b	0,484 (0,391, 0,600)	
Valor de p ^c	<0,0001	

^a En base al análisis intermedio preespecificado con una mediana de seguimiento de 22 meses.

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece el tratamiento activo.

^c El valor de p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a > 7), la región (Norte América/UE frente a otros países) y el uso previo de docetaxel (sí frente a no).

^d Mediana de seguimiento de 44 meses.

^e Este valor de p es nominal, en lugar de utilizarlo para pruebas estadísticas formales.

NE= No Estimado

En el análisis primario, se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG y la SLPr en los pacientes aleatorizados a recibir Erleada en comparación con los pacientes aleatorizados a recibir placebo. Se llevó a cabo un análisis actualizado de la SG en el momento del análisis final del estudio cuando se observaron 405 muertes con una mediana de seguimiento de 44 meses. Los resultados de este análisis actualizado fueron consistentes con los del análisis intermedio preespecificado. Se demostró la mejoría de la SG pese a que el 39 % de los pacientes del grupo placebo cruzaron al grupo de tratamiento con Erleada, con una mediana de tratamiento de 15 meses tras el cambio a Erleada.

Se observó una mejoría constante de la SLPr en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1), uso previo de docetaxel (sí o no), edad (< 65, ≥ 65, o ≥ 75 años), PSA basal superior a la mediana (sí o no) y número de lesiones óseas (≤ 10 o > 10).

Se observó una mejoría de la SG consistente en todos los subgrupos de pacientes, entre ellos, los que presentaban enfermedad de alto o bajo volumen, estadio de metástasis en el momento del diagnóstico (M0 o M1) y puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 frente a > 7).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (SG) Actualizada; Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)

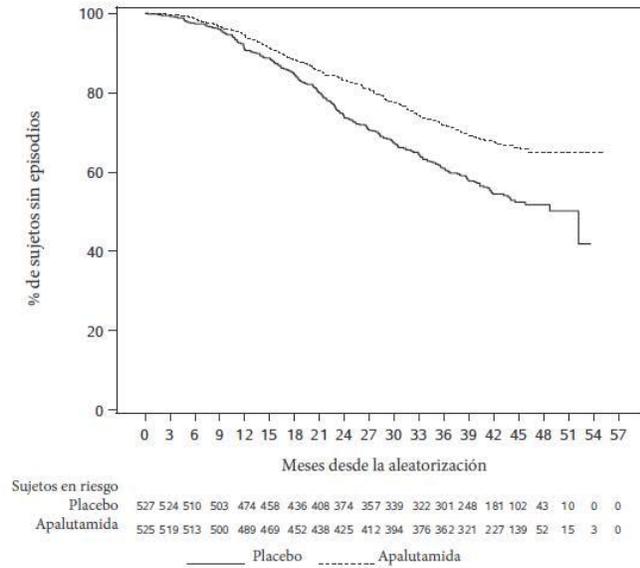
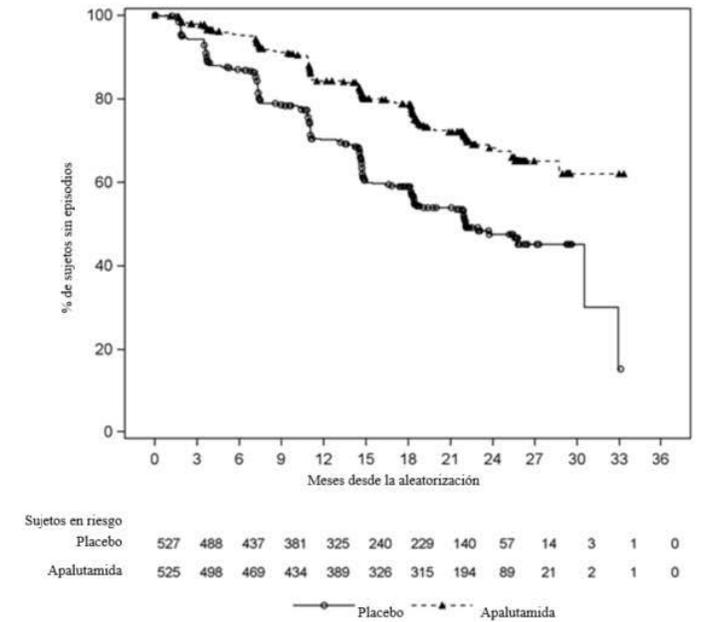


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (SLPr); Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN)



El tratamiento con Erleada retrasó de forma estadísticamente significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,391, IC = 0,274, 0,558; $p < 0,0001$), lo que dio lugar a una reducción del 61 % del riesgo en los sujetos del grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo.

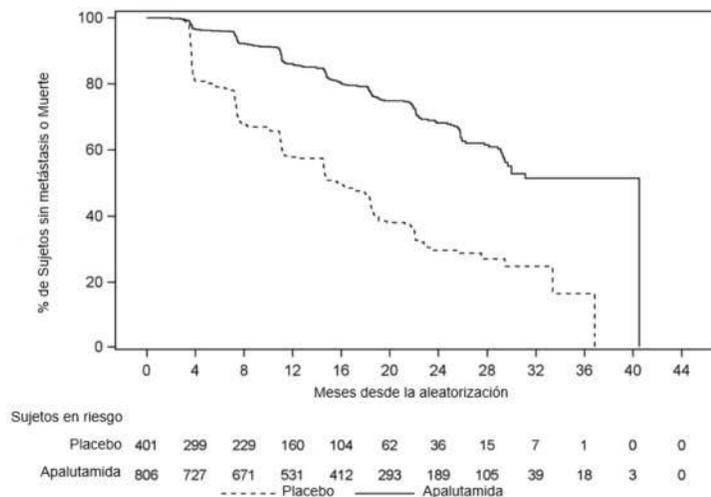
SPARTAN: Cáncer de Próstata No Metastásico Resistente a la Castración (CPRCnm)

Se aleatorizó 2:1 a un total de 1207 sujetos con CPRC-NM a recibir apalutamida por vía oral a una dosis de 240 mg una vez al día en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA) (castración médica o castración quirúrgica previa) o placebo con TDA en un estudio clínico multicéntrico y doble ciego (Estudio ARN-509-003). Los sujetos que participaron presentaban un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT, por sus siglas en inglés) ≤ 10 meses, lo que se considera como riesgo alto de metástasis inminente y de muerte por cáncer de próstata. Todos los sujetos que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA de forma continuada durante todo el estudio. Los resultados del PSA no se comunicaron y no se utilizaron para interrumpir el tratamiento. Los sujetos aleatorizados a cualquiera de los dos grupos continuaron en tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, que se definió mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de las pruebas de diagnóstico por imagen (BICR, por sus siglas en inglés), el inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o abandono.

Las siguientes características demográficas de los pacientes y de la enfermedad al inicio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años (intervalo: 48-97) y el 26 % de los sujetos tenían 80 años o más. La distribución racial fue: 66 % raza caucásica, 5,6 % raza negra, 12 % raza asiática y 0,2 % otros. El 77% de los sujetos de ambos grupos de tratamiento se había sometido previamente a cirugía o radioterapia de la próstata. La mayoría de los sujetos tenía una puntuación en la escala Gleason de 7 o más (81 %). El 15 % de los sujetos presentaba ganglios linfáticos pelvianos <2 cm al entrar en el estudio. El 73 % de los sujetos había recibido tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación; el 69 % de los sujetos había sido tratado con bicalutamida y el 10 % con flutamida. Se confirmó que ninguno de los sujetos que participaba presentaba metástasis mediante revisión centralizada y con enmascaramiento de pruebas de diagnóstico por imagen y que todos tenían una puntuación en el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ó 1 al entrar en el estudio.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable principal y se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de metástasis ósea o de tejidos blandos distantes confirmada mediante BICR o la muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero. El tratamiento con Erleada mejoró de forma significativa la SLM. Erleada redujo el riesgo relativo de metástasis a distancia o muerte un 70 % comparado con placebo (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,24; 0,36; $p < 0,0001$). La mediana de la SLM para Erleada fue de 41 meses y de 16 meses para placebo (ver Figura 3). Se observó una mejoría consistente de la SLM con Erleada en todos los subgrupos prespecificados, incluido edad, raza, región del mundo, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, PSA basal, tiempo de duplicación del PSA, puntuación ECOG al inicio y el uso de terapias dirigidas al hueso.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de metástasis (SLM) en el Estudio ARN-509-003

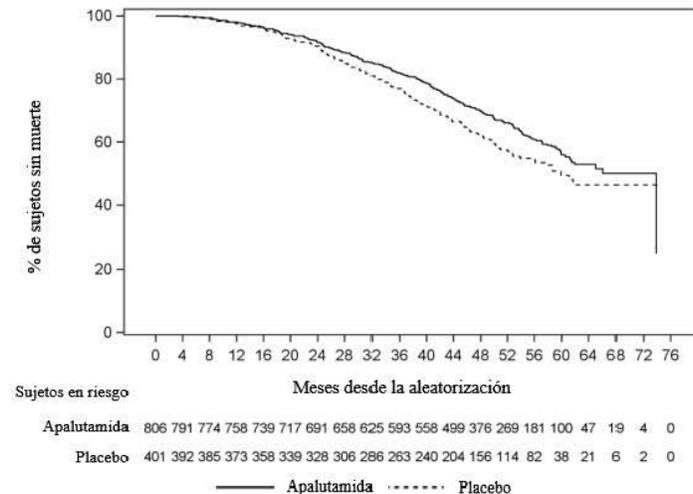


Teniendo en cuenta todos los datos, los sujetos tratados con Erleada y TDA demostraron una mejoría significativa frente a los pacientes con TDA en monoterapia para las siguientes variables secundarias de tiempo hasta metástasis (HR = 0,28; IC del 95 %: 0,23; 0,34; $p < 0,0001$), supervivencia libre de progresión (SLP) (HR = 0,30; IC del 95 %: 0,25; 0,36; $p < 0,0001$), tiempo hasta progresión sintomática (HR = 0,57; IC del 95 %: 0,44; 0,73; $p < 0,0001$); supervivencia global (SG) (HR = 0,78; IC del 95 %: 0,64; 0,96; $p = 0,0161$) y tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR = 0,63; IC del 95 %: 0,49; 0,81; $p = 0,0002$).

El tiempo hasta la progresión sintomática se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de un evento óseo, dolor/síntomas que requirieran iniciar un nuevo tratamiento antineoplásico sistémico, o progresión tumoral loco regional que requiriera radioterapia/cirugía. Aunque el número total de eventos fue pequeño, la diferencia entre los dos grupos fue suficientemente grande como para alcanzar significación estadística. El tratamiento con Erleada disminuyó el riesgo de progresión sintomática en un 43 % en comparación con el placebo (HR = 0,567; IC del 95 %: 0,443, 0,725; $p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión sintomática no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento con Erleada redujo significativamente el riesgo de muerte en un 22 % en comparación con el placebo (HR = 0,784; IC del 95 %: 0,643, 0,956; p bilateral = 0,0161). La mediana de la SG fue de 73,9 meses para el grupo de Erleada y de 59,9 meses para el grupo del placebo. Se cruzó el límite alfa predeterminado ($p \leq 0,046$) y se alcanzó la significación estadística. Esta mejora quedó demostrada teniendo en cuenta que el 19 % de los pacientes del grupo del placebo recibieron Erleada como tratamiento subsiguiente.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en el análisis final del estudio ARN-509-003



El tratamiento con Erleada redujo significativamente el riesgo de iniciar una quimioterapia citotóxica en un 37 % en comparación con el placebo (HR = 0,629; IC del 95 %: 0,489, 0,808; $p = 0,0002$) lo que demostró una mejora estadísticamente significativa para Erleada frente al placebo. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

La SLP-2, definida como el tiempo hasta la muerte o la progresión de la enfermedad por PSA, progresión radiológica o sintomática durante el primer tratamiento subsiguiente o después de este, fue mayor entre los sujetos tratados con Erleada comparado con los tratados con placebo. Los resultados demostraron una reducción del 44 % del riesgo de SLP-2 con Erleada frente al placebo (HR = 0,565; IC del 95 %: 0,471; 0,677; $p < 0,0001$).

No hubo efectos perjudiciales en la calidad de vida relacionada con la salud global con la adición de Erleada a TDA y se observó una diferencia pequeña pero no clínicamente significativa en el cambio desde la situación basal en favor de Erleada en el análisis de la puntuación total y las subescalas de la evaluación funcional del tratamiento del cáncer-próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Erleada en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de próstata avanzado. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración repetida una vez al día, la exposición a apalutamida (C_{max} y el área bajo la curva de la concentración [(AUC)] aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis de 30 a 480 mg. Tras la administración de 240 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario de apalutamida después de 4 semanas y la tasa de acumulación media fue 5 veces superior a la de la dosis única, aproximadamente. En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la C_{max} y el AUC de apalutamida fueron de 6 µg/ml (28 %) y 100 µg.h/ml (32 %), respectivamente. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de apalutamida fueron bajas, con un cociente medio pico-valle de 1,63. Se observó un aumento en el aclaramiento aparente (CL/F) con dosis repetidas, probablemente debido a la inducción del propio metabolismo de la apalutamida.

En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la C_{max} y el AUC del principal metabolito activo, N-desmetil apalutamida, fueron de 5,9 µg/ml (18 %) y 124 µg.h/ml (19 %), respectivamente. N-desmetil apalutamida se caracteriza por un perfil de concentración-tiempo plano en estado estacionario con un cociente medio pico-valle de 1,27. El cociente medio (CV %) del AUC de metabolito/medicamento original para N-desmetil apalutamida tras la administración de dosis repetidas fue de 1,3 (21 %), aproximadamente. En base a la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, N-desmetil apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de apalutamida.

Absorción

Después de la administración oral, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) fue de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 100 %, aproximadamente, lo que indica que la apalutamida se absorbe de manera completa tras la administración oral.

La administración de apalutamida a sujetos sanos en condiciones de ayuno o con una comida rica en grasa no produjo cambios clínicamente relevantes en la C_{max} ni el AUC. La mediana del tiempo hasta la t_{max} se retrasó unas 2 horas con alimento (ver sección 4.2).

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológico relevantes, por tanto no se espera que los fármacos reductores de ácido (p. ej., inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H_2 , antiácido) afecten a la solubilidad o la biodisponibilidad de apalutamida.

In vitro, apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida son sustratos de la gp-P. Dado que apalutamida se absorbe completamente tras la administración oral, la gp-P no limita la absorción de apalutamida y, por tanto, no se esperaba que la inhibición o inducción de la gp-P afecte a la biodisponibilidad de apalutamida.

Distribución

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

Apalutamida y N-desmetil apalutamida se unen en un 96 % y un 95 % a las proteínas plasmáticas, respectivamente, principalmente se unen a la albúmina sérica de forma independiente de la concentración.

Biotransformación

Tras la administración de una dosis oral única de 240 mg de apalutamida marcada con ^{14}C , apalutamida, el metabolito activo, N-desmetil apalutamida, y un metabolito de ácido carboxílico inactivo representaron la mayor parte de la radioactividad de ^{14}C en plasma, con el 45 %, 44 %, y 3 %, respectivamente del total de ^{14}C -AUC.

El metabolismo es la principal vía de eliminación de apalutamida. Se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son metabolizadas a posteriori por una carboxilesterasa para formar el metabolito de ácido carboxílico inactivo. La contribución del CYP2C8 y el CYP3A4 al metabolismo de apalutamida se estima que es del 58 % y el 13 % después de una dosis única, pero es de esperar que el nivel de contribución cambie en estado estacionario debido a la inducción del CYP3A4 por la apalutamida después de la administración repetida.

Eliminación

Apalutamida, principalmente en forma de sus metabolitos, se elimina de manera principal a través de orina. Después de una única administración oral de apalutamida radiomarcada, se recuperó el 89 % de la radioactividad hasta 70 días después de la administración: el 65 % se recuperó en la orina (1,2 % de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2,7 % en forma de N-desmetil apalutamida) y el 24 % se recuperó en las heces (1,5 % de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2 % en forma de N-desmetil apalutamida).

El aclaramiento oral aparente (CL/F) de apalutamida es de 1,3 l/h después de una dosis única y aumenta a 2,0 l/h en estado estacionario tras la administración una vez al día. La semivida eficaz media para apalutamida en los pacientes es de 3 días en estado estacionario, aproximadamente.

Los datos *in vitro* indican que apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida no son sustratos de la BCRP, el OATP1B1 o el OATP1B3.

Poblaciones especiales

A continuación, se resumen los efectos de la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la edad, la raza y otros factores extrínsecos sobre la farmacocinética de apalutamida.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico de apalutamida en insuficiencia renal. En los análisis de farmacocinética por poblaciones en base a los datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) y en sujetos sanos, no se observaron diferencias significativas en la exposición sistémica a apalutamida entre sujetos con insuficiencia renal previa de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m²; N=585) y los sujetos con función renal normal al inicio (TFGe \geq 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Debido a la falta de datos no se ha establecido el posible efecto de la insuficiencia renal grave ni de la enfermedad renal terminal (TFGe \leq 29 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

En un estudio específico sobre la insuficiencia hepática se comparó la exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática leve al inicio (N=8, Child-Pugh Clase A, puntuación media = 5,3) o insuficiencia hepática moderada (N=8, Child-Pugh Clase B, puntuación media = 7,6) frente a los controles sanos con función hepática normal (N=8). Después de una única dosis oral de 240 mg de apalutamida, la razón media geométrica (GMR) del AUC y la C_{max} de apalutamida en sujetos con insuficiencia leve fue del 95 % y el 102 %, respectivamente, y la GMR del AUC y la C_{max} de apalutamida en sujetos con insuficiencia moderada fue del 113 % y el 104 %, respectivamente, comparado con los sujetos control sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos respecto a apalutamida de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Etnia y raza

Según el análisis de la farmacocinética por poblaciones, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de apalutamida entre blancos (caucásicos o hispanos o latinos; N=761), negros (de ascendencia africana o afroamericanos; N=71), asiáticos (no japoneses; N=58) y japoneses (N=58).

Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la edad (intervalo: 18 a 94 años) no tiene una influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de apalutamida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Apalutamida demostró no ser genotóxico en una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Apalutamida no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón macho transgénico (Tg-rasH2) a dosis de hasta 30 mg/kg por día, lo que sería 1,2 veces para apalutamida y 0,5 veces para N-desmetil apalutamida, la exposición clínica (AUC) a la dosis clínica recomendada de 240 mg/día.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas macho Sprague Dawley, se administró apalutamida por sonda oral en dosis de 5, 15 y 50 mg/kg/día (0,2, 0,7 y 2,5 veces el AUC en pacientes (exposición humana a la dosis recomendada de 240 mg), respectivamente). Se observaron hallazgos neoplásicos, incluido un aumento de la incidencia de adenoma y carcinoma testicular de células de Leydig a dosis superiores o iguales a 5 mg/kg/día,

adenocarcinoma y fibroadenoma mamario a 15 mg/kg/día o 50 mg/kg/día, y adenoma folicular de tiroides a 50 mg/kg/día. Estos hallazgos se consideraron específicos de ratas y, por lo tanto, de relevancia limitada para los humanos.

Es probable que el tratamiento con apalutamida afecte a la fertilidad masculina según los resultados de estudios de toxicología a dosis repetidas que fueron consistentes con la actividad farmacológica de apalutamida. En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros macho se observó atrofia, aspermia/hipospermia, degeneración y/o hiperplasia o hipertrofia del sistema reproductivo a dosis correspondientes a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó un descenso de la concentración y la motilidad de los espermatozoides, de la tasa de copulación y la fertilidad (al aparearse con hembras no tratadas) además de un menor peso de las glándulas sexuales secundarias y del epidídimo después de 4 semanas de administración a dosis que corresponden a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el AUC. Los efectos sobre las ratas macho se revirtieron 8 semanas después de la última administración de apalutamida.

En un estudio preliminar en ratas de toxicidad durante el desarrollo embrionario, apalutamida causó toxicidad en el desarrollo cuando se administró oralmente a dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis (días de gestación 6-20). Estas dosis dieron como resultado exposiciones sistémicas aproximadas de 2, 4 y 6 veces, respectivamente, en base al AUC, la exposición en humanos con la dosis de 240 mg/día. Los hallazgos incluyeron hembras no embarazadas con 100 mg/kg/día y letalidad embrionaria (reabsorciones) a dosis \geq 50 mg/kg/día, distancia anogenital fetal disminuida y glándula pituitaria deformada (forma más redondeada) con \geq 25 mg/kg/día. También se observaron variaciones esqueléticas (falanges sin osificar, acortamiento de las costillas supernumerarias toracolumbares y/o anomalías del hioides) a dosis \geq 25 mg/kg/día, sin efecto sobre el peso fetal medio.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Acetato succinato de hipromelosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina (silicificada)

Recubrimiento con película

Monocaprilcaprato de glicerol
Óxido de hierro negro (E172)
Poli(alcohol vinílico)
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Copolímero de injerto de macrogol poli(alcohol vinílico)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno (PP). Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un total de 2 g de desecante gel de sílice.

Blíster de PVC-PCTFE transparente sellado con una lámina de aluminio dentro de un estuche a prueba de niños.

- Cada caja de 28 días contiene 28 comprimidos recubiertos con película, en 2 estuches de cartón de 14 comprimidos recubiertos con película cada uno.
- Cada caja de 30 días contiene 30 comprimidos recubiertos con película, en 3 estuches de cartón de 10 comprimidos recubiertos con película cada uno.
- Cada caja de 84 días (3x28 días) contiene 84 comprimidos recubiertos con película, en 6 estuches de cartón de 14 comprimidos con película cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Presentaciones y precios Erleada 240 mg, 28 comprimidos recubiertos con película. Precio industrial notificado: PVL: 3.173,33 €; PVP: 3.229,24 €; PVP IVA: 3.358,41 €
Condiciones de prescripción y dispensación Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1342/004
EU/1/18/1342/005
EU/1/18/1342/006
EU/1/18/1342/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2019
Fecha de la última renovación: 22 de septiembre de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Financiación aprobada por el SNS para el tratamiento de CPRC-nm para pacientes con alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSADT) < 6 meses) y niveles de PSA \geq 2 ng/ml con niveles de testosterona bajo castración, y para el tratamiento de pacientes con CPSHm en combinación con TPA en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir docetaxel.

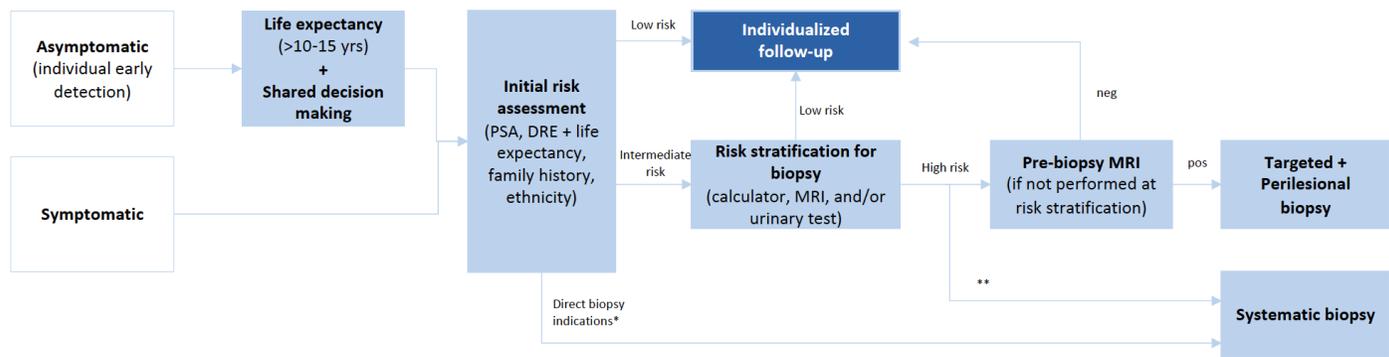


Figure 5. 1 Presents a flow diagram for deciding on prostate biopsy

* PSA >50, cT3-4
 ** If MRI not available / possible

Table 4.3: EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally-advanced prostate Cancer (based on systematic biopsy)

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a*	PSA 10–20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b*	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c*	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+**
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

** Based on digital rectal examination.*

*** Based on CT/bone scan.*

5.8.5 **Summary of evidence and guidelines for staging of prostate cancer**

Recommendations	Strength rating
<i>Any risk group staging</i>	
Use pre-biopsy magnetic resonance imaging (MRI) for local staging information.	Weak
<i>Low-risk localised disease</i>	
Do not use additional imaging for staging purposes.	Strong
<i>Intermediate-risk disease</i>	
For patients with International Society of Urological Pathology (ISUP) grade group 3 disease, include at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan for metastatic screening.	Weak
Perform prostate-specific antigen-positron emission tomography/computed tomography (PSMA-PET/CT) if available to increase accuracy.	Weak
<i>High-risk localised disease/locally advanced disease</i>	
Perform metastatic screening using PSMA-PET/CT if available and at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan.	Strong

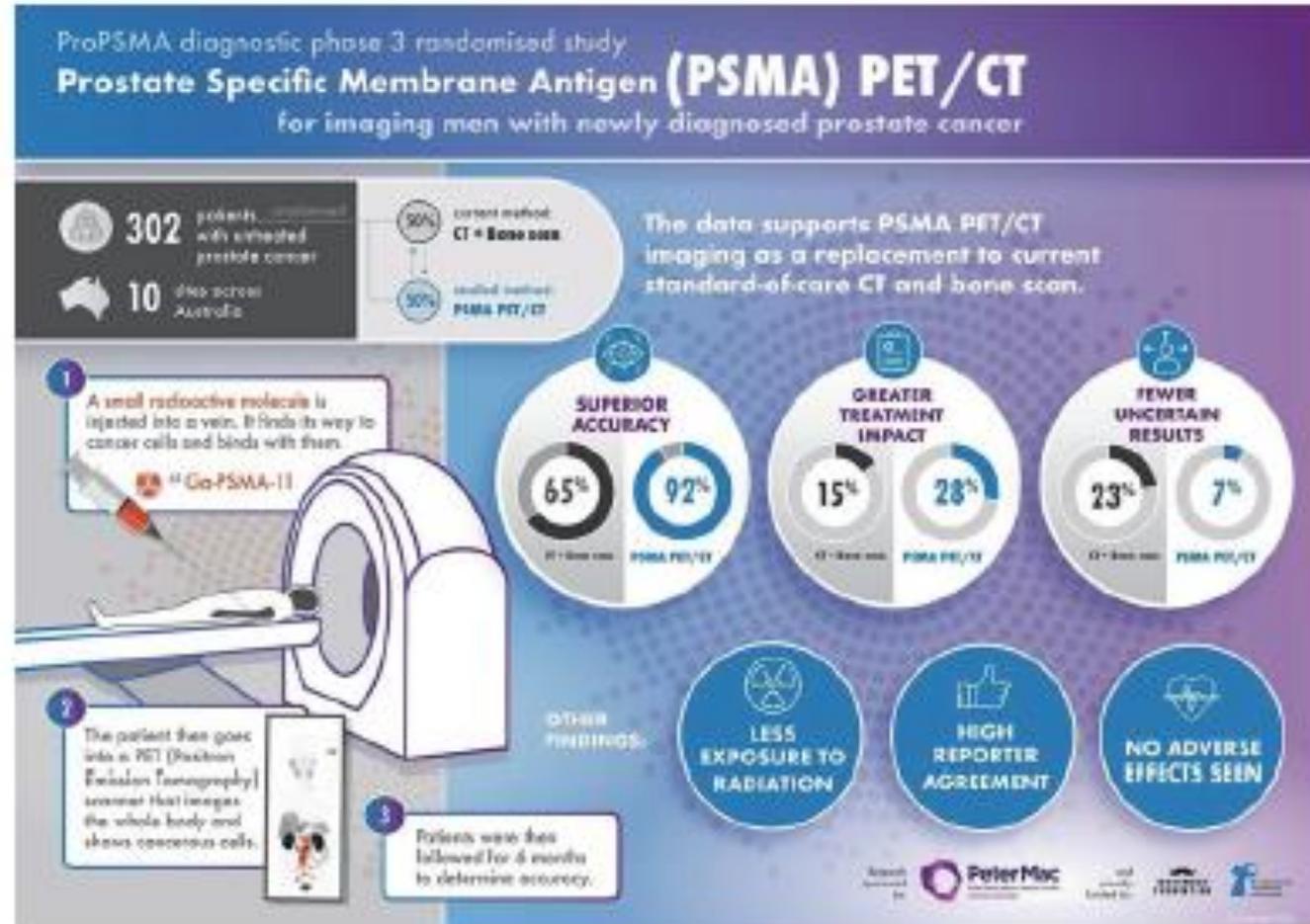


Fig. 18.4 Infographic of the ProPSMA trial. Note the remarkable advantages of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT compared to conventional imaging

Table 1. PSA kinetics and decline in TITAN patients		
	Apalutamide + ADT (n = 525)	Placebo + ADT (n = 527)
Median (Q1-Q3) PSA at baseline, ng/ml	5.97 (1.10-26.03)	4.02 (0.80-25.46)
Median (Q1-Q3) PSA nadir, ng/ml	n = 521 0.02 (0.02-0.32)	n = 525 0.75 (0.06-4.49)
Median (Q1-Q3) time to PSA nadir, months	n = 521 5.6 (3.7-12.9)	n = 525 4.6 (1.8-10.2)
Confirmed PSA decline, n (%)		
Best overall decline		
PSA decline ≥50%	473 (90)	290 (55)
PSA decline ≥90%	385 (73)	150 (29)
PSA <0.2 ng/ml	356 (68)	166 (32)
PSA decline ≥90% or PSA <0.2 ng/ml	447 (85)	228 (43)
PSA decline ≥90% and PSA <0.2 ng/ml	294 (56)	88 (17)
Median (Q1-Q3) time to achieve confirmed best PSA decline, months		
PSA decline ≥50%	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-3.7)
PSA decline ≥90%	1.9 (1.0-2.8)	3.7 (1.9-11.1)
PSA <0.2 ng/ml	1.9 (1.0-3.5)	1.9 (1.0-16.6)
Depth of best overall PSA decline, n (%)		
PSA decline <50%	52 (10)	237 (45)
PSA decline 50% to <90%	88 (17)	140 (27)
PSA decline ≥90%	385 (73)	150 (29)
Best PSA decline by 3 months, n (%)		
PSA decline ≥50%	469 (89)	216 (41)
PSA decline ≥90%	307 (59)	70 (13)
PSA <0.2 ng/ml	267 (51)	93 (18)
PSA decline ≥90% or PSA <0.2 ng/ml	392 (75)	147 (28)
PSA decline ≥90% and PSA <0.2 ng/ml	182 (35)	16 (3)
PSA decline at landmark 3 months, n (%)		
	n = 490*	n = 436*
PSA decline ≥50%	457 (93)	206 (47)
PSA decline ≥90%	298 (61)	69 (16)
PSA <0.2 ng/ml	263 (54)	89 (20)
PSA decline ≥90% or PSA <0.2 ng/ml	381 (78)	142 (33)
PSA decline ≥90% and PSA <0.2 ng/ml	179 (37)	16 (4)

ADT, androgen deprivation therapy; PSA, prostate-specific antigen.

*Patients with PSA measurement.

Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* 2023 May;34(5):477-485. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.009.

Supplementary Table S1. Confirmed PSA decline by or at 6 and 12 months

	Apalutamide	Placebo
	(n = 525)	(n = 527)
Best PSA decline by 6 months, n (%)		
PSA decline ≥50%	470 (90)	258 (49)
PSA decline ≥90%	355 (68)	97 (18)
PSA ≤0.2 ng/ml	319 (61)	113 (21)
PSA decline ≥90% or PSA ≤0.2 ng/ml	425 (81)	184 (35)
PSA decline ≥90% and PSA ≤0.2 ng/ml	249 (47)	26 (5)
Best PSA decline by 12 months, n (%)		
PSA decline ≥50%	473 (90)	270 (51)
PSA decline ≥90%	374 (71)	114 (22)
PSA ≤0.2 ng/ml	338 (64)	120 (23)
PSA decline ≥90% or PSA ≤0.2 ng/ml	438 (83)	199 (38)
PSA decline ≥90% and PSA ≤0.2 ng/ml	274 (52)	35 (7)
PSA decline at landmark 3 months, n		
	n = 490 ^a	n = 436 ^a
PSA decline ≥50%	457 (93)	206 (47)
PSA decline ≥90%	298 (61)	69 (16)
PSA ≤0.2 ng/ml	263 (54)	89 (20)
PSA decline ≥90% or PSA ≤0.2 ng/ml	381 (78)	142 (33)
PSA decline ≥90% and PSA ≤0.2 ng/ml	179 (37)	16 (4)

Supplementary material for Chowdhury S, et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* 2023;34(5):477-485.

Updated Overall Survival Estimates Leveraging Long-Term Extension Data From the TITAN Study Evaluating Apalutamide Versus Placebo in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Patients

Alvaro Juárez Soto¹, Megan Price², Alvaro Ulloa Cerna³, Hemanth Kanakamedala⁴, Neral Agarwal⁵, Paul Robinson⁶, Nolan Perullia⁷, Peter Wigfield⁸, Suneel D Mundt⁹, Ariel B Bouris¹⁰, Sharon McCarthy¹¹, Kim N Cox¹², Anders Bjartell¹³

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cadiz, Spain; ²Janssen Research & Development, New Brunswick, NJ; ³Hartman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; ⁴Janssen-Cilag Ltd, High Wycombe, UK; ⁵Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium; ⁶Cytel, Inc, Waltham, MA, USA; ⁷Janssen Research and Development, Raritan, NJ, USA; ⁸BC Cancer and Vancouver Prostate Centre, Vancouver, BC, Canada; ⁹SkiÅne University Hospital, Lund University, Malmö, Sweden

Key Takeaways



Available data from TITAN including the LTE allowed for additional insight into the long-term use of APA in mHSPC. Participants with diverse disease characteristics who received long-term APA+ADT had greater predicted survival than those who received ADT alone, supporting early treatment with APA across the broad mHSPC population

Conclusions



After leveraging the LTE data and parametric extrapolation, treatment with APA+ADT was estimated to increase survival in mHSPC by >3 years compared with ADT alone



Estimated median OS in all clinical subgroups was longer for APA+ADT with the LTE follow-up data than for ADT alone, similar to the overall population



Taken together with the previous extrapolation analysis based on the final OS analysis of TITAN, this analysis with the addition of the LTE data demonstrated the durable utilization of APA in mHSPC overall and in clinical subgroups

Disclosures
Alvaro Juárez Soto reports consulting activity and holding participating equity for Amgen, Bayer, and Janssen. Hemanth Kanakamedala reports consulting activity for Amgen and Janssen and research funding from Amgen.

References
1. Cox KN, et al. J Clin Oncol. 2021;39:2294-2303. 2. Agarwal N, et al. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl 4):222.

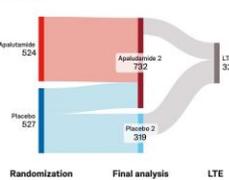
Introduction

- The TITAN study evaluated the effectiveness of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo (PBO) plus ADT in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), demonstrating a 35% risk reduction of overall survival (OS) following final analysis¹
 - Despite a 44-month median follow-up, the APA+ADT arm did not reach median OS
- Subsequent analysis was performed utilizing parametric survival models to extrapolate OS beyond TITAN follow-up for the intent-to-treat (ITT) population²
 - A 72-month median OS for APA+ADT in the ITT population was estimated, resulting in a median survival benefit of up to 32 months versus ADT alone
- Following the final survival analysis for TITAN, all participants continuing to benefit from APA treatment were offered enrollment into a long-term extension (LTE) phase
- This analysis aimed to update prior OS extrapolations as of April 22, 2024, using data collected in the LTE phase from participants originally randomized to APA+ADT

Methods

- LTE phase data included drug dispensation and death dates
- Participants without a reported death event were censored on the last dispensation date
- Weibull, exponential, log-normal, and log-logistic parametric models were utilized to extrapolate OS
- Based on statistical and visual assessments, the parametric model that fits best the OS Kaplan-Meier curves was reported
 - The median OS was estimated for the overall ITT population and clinical subgroups
- Participants enrolled in TITAN LTE from the original APA+ADT or PBO+ADT arms (Figure 1)
- This analysis was focused on participants who enrolled in the LTE and who were initially randomized to receive APA+ADT

Figure 1: Patient flow in TITAN through the LTE phase



APA and PBO include patients who received the respective treatment at the time of final analysis.

Results

Participant Population

- Of 328 participants enrolled in the LTE, 137 (42%) were in the original APA+ADT arm (Figure 1) and comprised the LTE cohort included in this analysis
- Participants in the LTE cohort were well matched with the ITT population across the majority of baseline characteristics, including age, metastatic stage at diagnosis, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, and Gleason score, with only slight differences noted in disease volume and prostate-specific antigen (PSA) levels (Table 1)

Table 1: Baseline characteristics in TITAN populations

	LTE cohort	APA+ADT - ITT	PBO+ADT - ITT
N	137	525	527
Age, years			
Median (range)	70 (45-87)	69 (45-94)	68 (43-90)
Metastatic stage at initial diagnosis, n (%)			
M0	26 (19.0)	85 (16.2)	69 (11.2)
M1	105 (76.6)	411 (78.3)	441 (83.7)
Mx	6 (4.4)	29 (5.5)	27 (5.1)
ECOG PS, n (%)			
0	91 (66.4)	328 (62.5)	348 (66.0)
1	46 (33.6)	197 (37.5)	178 (33.8)
2	0	0	1 (0.2)
Gleason score at initial diagnosis, n (%)			
<7	45 (32.8)	174 (33.1)	169 (32.1)
≥7	92 (67.2)	351 (66.9)	358 (67.9)
Disease volume, n (%)			
Low	62 (45.3)	200 (38.1)	192 (36.4)
High	75 (54.7)	325 (61.9)	335 (63.6)
PSA, µg/L			
Median (range)	2.6 (0-1568)	6.0 (0-2682)	4.0 (0-2229)

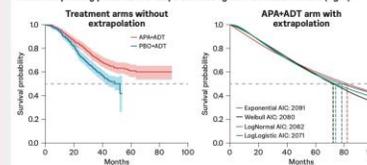
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

Analysis of OS

- After incorporating LTE data, the median follow-up time of the APA+ADT arm increased from 44 to 47 months
- Median OS was not reached with APA+ADT including the LTE follow-up data using the Kaplan-Meier method (Figure 2)
- The best-fit extrapolation model was log-normal (Figure 2)

- Estimated median OS for APA+ADT with the LTE follow-up data was 78.1 months, 6.8 months longer than for APA+ADT without LTE (Table 2)
- Estimated prolongation of OS in the APA+ADT arm with LTE follow-up data versus ADT alone was 38.6 months or 3.2 years
- Estimated median OS with APA+ADT including LTE follow-up data for clinically relevant subgroups, including high-volume and high/low synchronous (M) or metachronous (MO) disease, was also longer than with APA+ADT without LTE or ADT alone (Table 2)

Figure 2: Kaplan-Meier curves for OS in the ITT population including LTE data (left) and corresponding parametric extrapolation using different distributions (right)



AIC, Akaike Information Criterion; Best-fit model is log-normal.

Table 2: Actual and best-fit median OS extrapolations in the TITAN ITT population with or without LTE data

Population	Actual				Predicted (best fit)			
	APA+ADT		PBO+ADT		APA+ADT		PBO+ADT	
	-LTE	+LTE	Includes crossover to APA	Adjusted for crossover	-LTE	+LTE	Includes crossover to APA	Adjusted for crossover
ITT	NE	NE	52.2	38.9	71.5	78.1	47.1	39.5
LVD	NE	NE	NE	45.8	113.1	149.0	63.0	47.3
HVD	NE	NE	38.7	35.3	51.9	56.6	38.3	33.8
HVD M1	NE	63.5	36.7	34.0	52.1	56.5	37.7	33.4
HVD M0	NE	NE	39.6	38.6	52.0	68.9	39.1	33.2

HVD, high-volume disease; LVD, low-volume disease; NE, not estimable. The median probability of crossing (weighting approach) was used to adjust for a bias introduced by crossover.

Limitations

- The TITAN LTE was primarily intended to ensure post-study access to APA. Therefore, the results should be interpreted in the context of limitations:
 - While efficacy data were not required to be collected during the LTE, death was documented as a serious adverse event
 - Participants who had progression or toxicity during the LTE may have dropped out of the study and were therefore censored before a possible death event due to loss to follow-up

References

1. Cox KN, et al. J Clin Oncol. 2021;39:2294-2303. 2. Agarwal N, et al. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl 4):222.



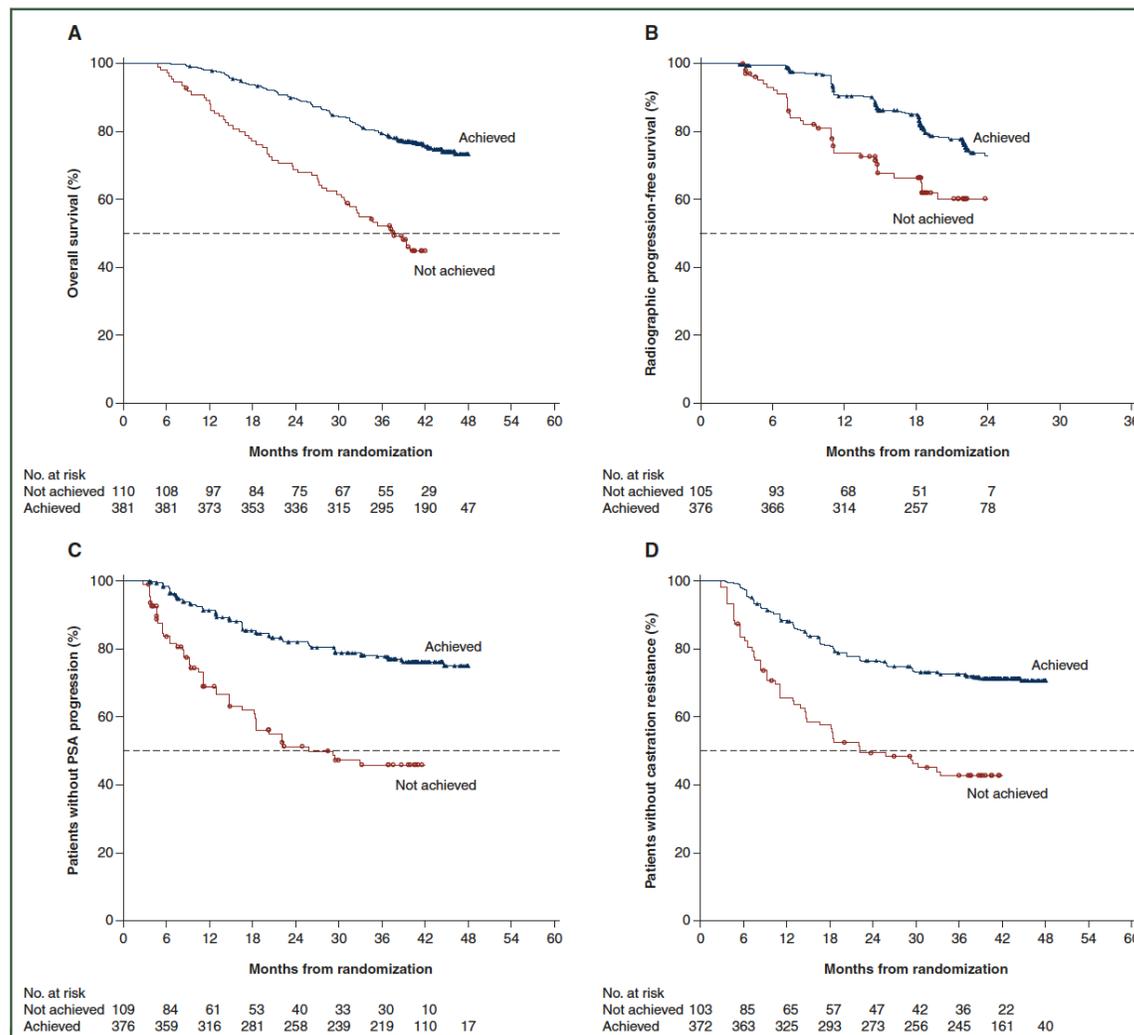


Figure 2. Outcomes by achievement of deep PSA decline ($\geq 90\%$ PSA decline or PSA ≤ 0.2 ng/ml) at 3 months of apalutamide treatment. (A) Overall survival. (B) Radiographic progression-free survival. (C) Time to PSA progression. (D) Time to castration resistance. PSA, prostate-specific antigen.

Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* 2023 May;34(5):477-485. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.009

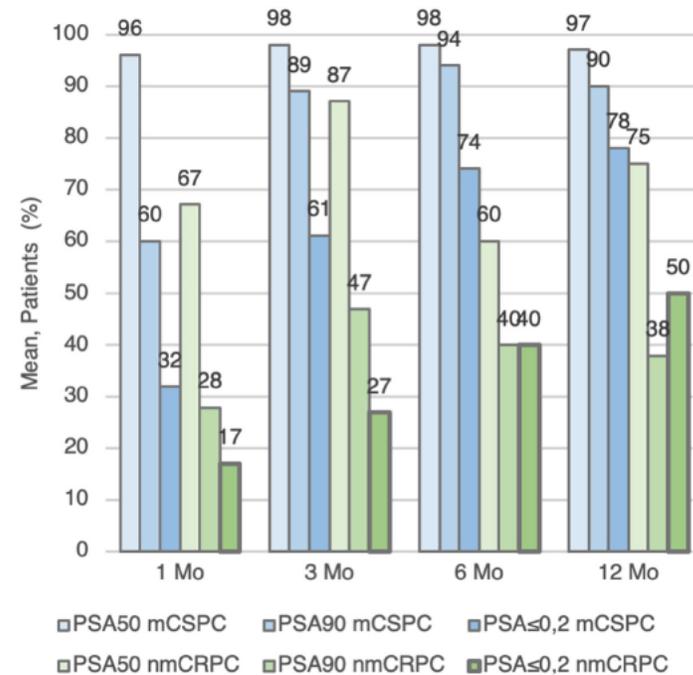


FIGURE 2 Kinetics of PSA describes the variations of proportions of patients who achieved decreased PSA of 50%, 90% or lower than 0.2 ng/dL for each month analysed.

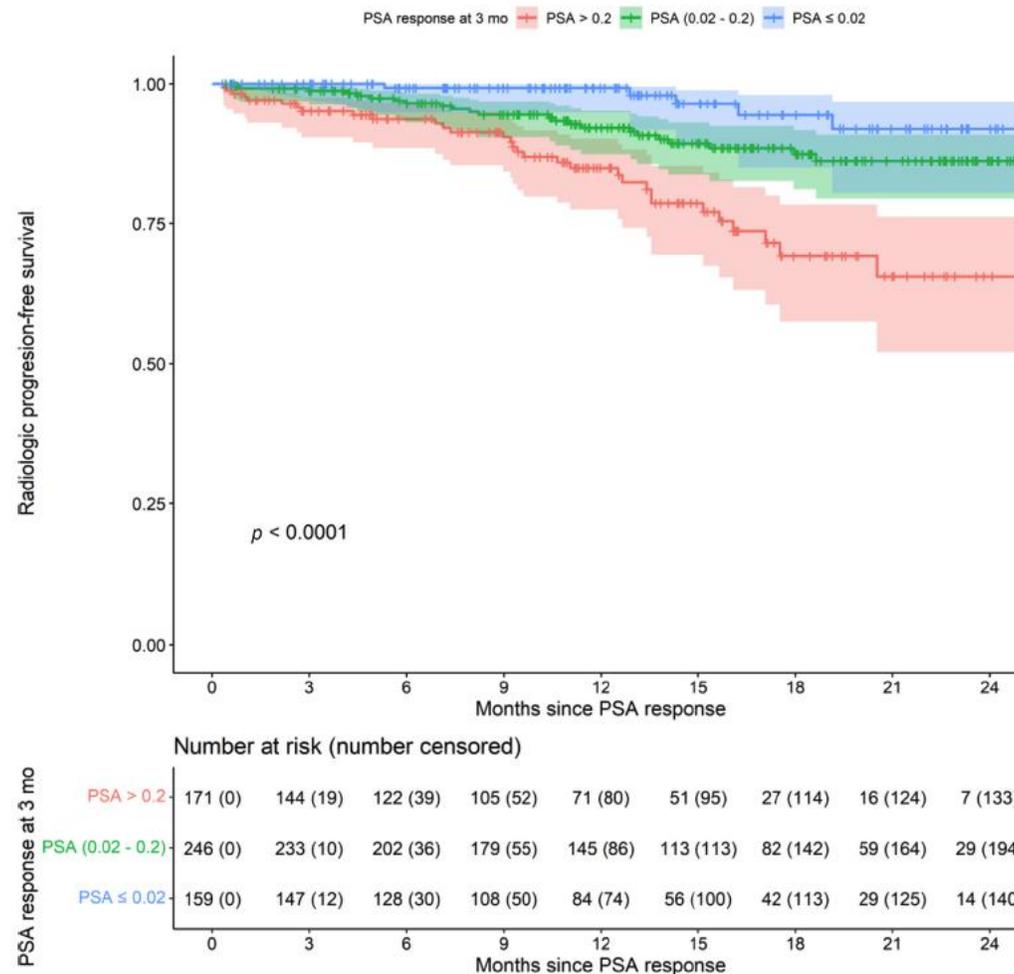


Fig. 1 – Kaplan-Meier curves for radiologic progression-free survival in the complete, partial, and incomplete response groups. PSA = prostate-specific antigen

Hassi Roman M, Mate K, De Pablos-Rodriguez P, et al. Prostate-specific Antigen at 3 Months as a Predictor of Radiologic Progression-free Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Apalutamide: Analysis of 633 Patients in a Realworld Database. European Association of Urology open science 70 (2024). 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.10.001>.

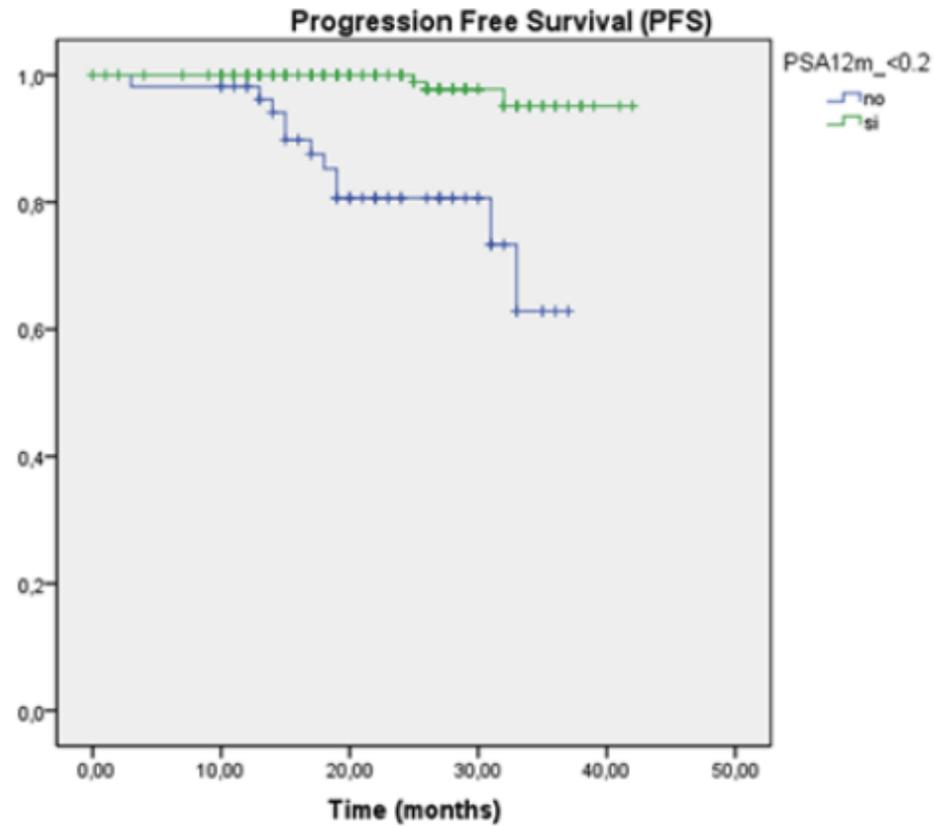
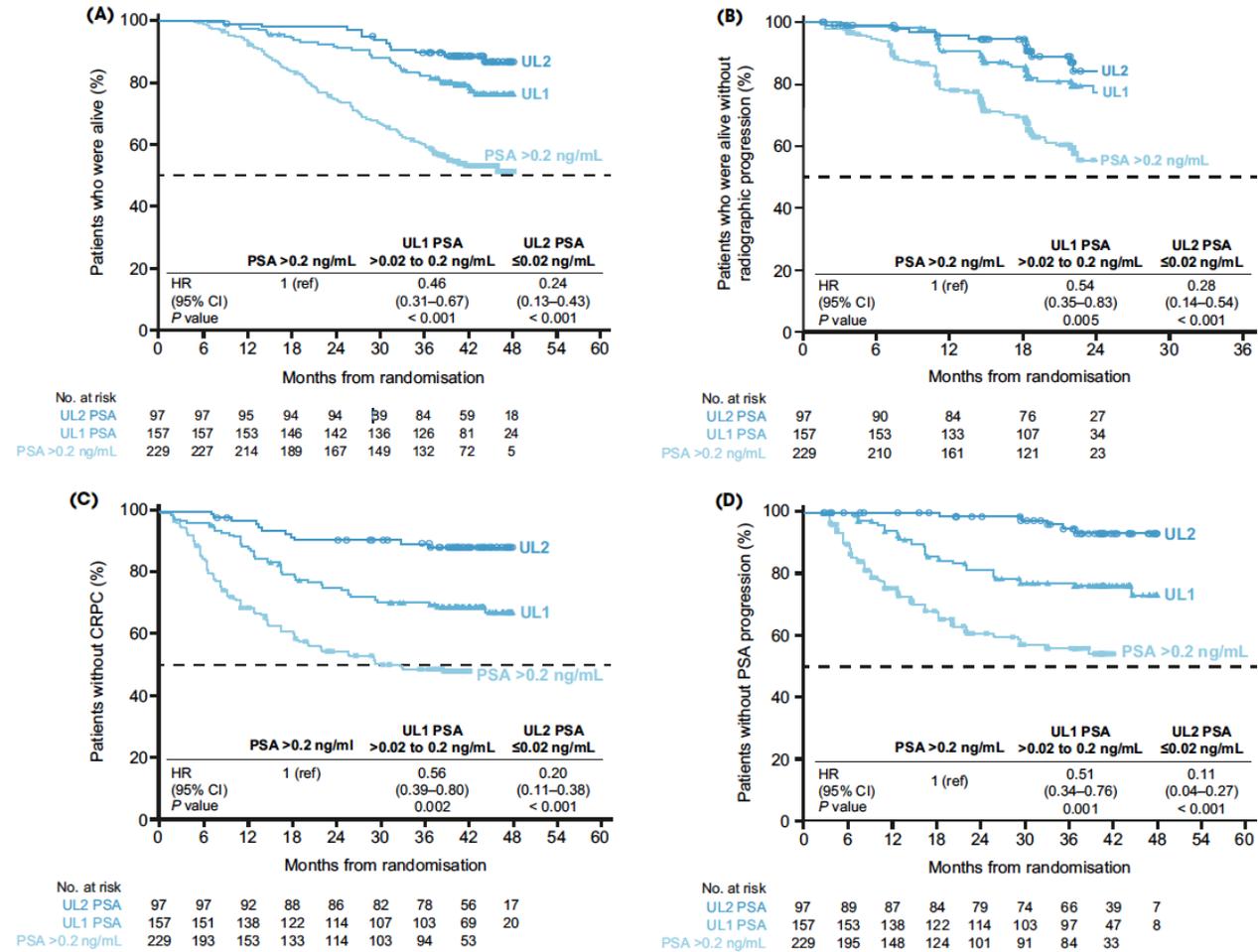


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve for PFS according to PSA ranges at 12 months.

Fig. 2 Clinical outcomes in apalutamide-treated patients associated with PSA decline at 3 months: **(A)** OS, **(B)** rPFS, **(C)** time to CRPC, and **(D)** time to PSA progression. The number of patients at risk is truncated when less than five. ref, reference.



P-51. Tratamiento con Apalutamida en pacientes con Cáncer de Próstata Hormonosensible Metastásico M1a en práctica clínica habitual: Resultados de un Registro Prospectivo Observacional Multicéntrico

Solano Heranz, P.; Linares Espinós, E.; Ríos González, E.; Coy, A.; Vilaseca, A.; Ramírez Backhaus, M.; De Juan, M.J.; Sopena Sutil, R.; Vázquez-Martul Pazos, D.; Gómez Rivas, J.; Costa Planells, M.; Picola, N.; Domínguez Esteban, M.; Jiménez Alcaide, E.; Sanchis Bonet, A.; Martínez Piñero, L.
Hospital Universitario la Paz, Urología, Madrid, España (Y Resto de Instituciones y Autores del Registro).

Introducción y objetivos:

Los ensayos clínicos seleccionaron pacientes con pruebas de imagen convencionales, con menor representación de M1a respecto a lo que podemos ver en práctica clínica habitual. Analizamos pacientes M1a tratados con Apalutamida incluidos en un registro prospectivo observacional multicéntrico de práctica clínica habitual.

Material y métodos:

Mayo 2018-Septiembre 2023
740 pacientes CPHSm y CPRCnm (19 centros)
178 pacientes M1a

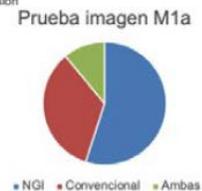
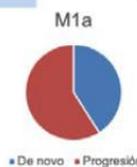
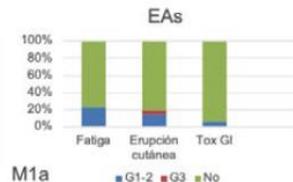
Variables recogidas

Edad Diagnóstico	Tiempo recurrencia	PSA
cM (de novo o progresión)	ISUP	Respuesta de PSA
Imagen convencional VS PET	Volumen Mx	Progresión radiológica o clínica
Estadio metastásico (M1a,b o c)	Tto curativo inicial	T hasta progresión



Resultados

Mediana de edad	68 años (RIQ 62-75)
Mediana de seguimiento	15 meses (RIQ 2-29)
Progresiones radiológicas	6 progresiones
2ª línea más frecuente	Docetaxel



Conclusiones:

- Estadio M1a fue diagnosticado con mayor frecuencia mediante PET
- La evidencia actual apoya la terapia sistémica; en nuestra cohorte la RT del primario o el tratamiento dirigido no retrasaron el inicio de terapia sistémica.



Electronic Signature Form

Code: CP-508996

Name: CP-508996-May25-Manejo integral de Erleada en 1 paciente con CPHSm M1a

Country: Spain

Product: Erleada_ES

Distribution Method: EMEA Sales Representative (Sales Reps)

Audience: Healthcare_Professional Physician Specialist

Project Owner: FÁTIMA MARQUINA MOLINERO

Document Type: Material Promocional

Promotional Content: Promotional Content

I hereby certify that I have examined this material in its final form and that, in my belief, it is in accordance with the requirements of the relevant regulations relating to advertising and all applicable Codes of Practice. It is a fair and truthful presentation of the facts about the medicine and is not inconsistent with the marketing authorisation and the summary of product characteristics

Signatory Approvals	
Signatories Approval	Laura Lopez EMEA Signatories 20-May-2025 21:40:25 GMT+0000
Signatories Approval	JUAN LUIS CRIADO LOPEZ EMEA Signatories 21-May-2025 09:48:27 GMT+0000