

Apalutamida en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo

Apalutamide in the treatment of patients with high-risk prostate cancer

Miriam Artés Artés^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5687-5605>

Carlos Sánchez Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0003-1801-0154>

Julián Oñate Celdrán² <https://orcid.org/0000-0003-1621-0187>

Emny Rochell Bobadilla Romero² <https://orcid.org/0000-0003-3191-2806>

Víctor Javier García Porcel² <https://orcid.org/0000-0001-8979-2937>

Pablo Luís Guzmán Martínez-Valls² <https://orcid.org/0000-0001-5847-7248>

¹Hospital General Universitario “Santa Lucía”. Cartagena, España.

²Hospital General Universitario “Reina Sofía”. Murcia, España.

*Autor para la correspondencia: miriam.artes.artes@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico. Se autorizó para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico y resistente a la castración no metastásico, en combinación con tratamiento de privación androgénica.

Objetivo: Valorar la tolerabilidad y respuesta del antígeno prostático específico en pacientes con adenocarcinoma prostático de alto riesgo en tratamiento con apalutamida.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo de 22 pacientes que presentaron cáncer prostático y se trataron con apalutamida en el Hospital “Reina Sofía” de Murcia entre 2019 y 2022. Se recogieron datos como la *escala de Gleason*, si recibieron algún tratamiento previo, presencia de metástasis y resultados analíticos. También se revisaron los efectos secundarios, interrupción del tratamiento y progresión de la enfermedad.

Resultados: 15 pacientes presentaron cáncer de próstata hormonosensible metastásico (Grupo 1) y 7 resistente a la castración no metastásico (Grupo 2). Del grupo 1, 80 % presentaron metástasis de debut y 73,33 % eran de bajo volumen. El antígeno prostático específico disminuyó un 94,39 % en el grupo 1 y 81,68 % en el 2. Del total, 59,09 % sufrieron efectos secundarios. El más frecuente fue la fatiga (27,27 %), seguido del hipotiroidismo (18,18 %) y elevación de la tensión arterial (9,09 %). Todos fueron leves excepto la aparición de una leucopenia severa que hizo interrumpir el tratamiento. Hubo progresión en un paciente del grupo 1.

Conclusiones: La apalutamida en pacientes con cáncer prostático de alto riesgo es una opción eficaz y bien tolerada, con una disminución del antígeno prostático específico >50 %, lo que puede aumentar la supervivencia global y libre de progresión.

Palabras clave: próstata; neoplasias de la próstata; neoplasias de la próstata resistentes a la castración; metástasis de la neoplasia; antígeno prostático específico; antiandrógenos no esteroideos.

Recibido: 16/09/2022, Aprobado: 07/11/2022

ABSTRACT

Introduction: Apalutamide is a selective inhibitor of the androgen receptor. It has been approved for the treatment of hormone-sensitive metastatic and castration-resistant prostate cancer in combination with androgen deprivation therapy.

Objective: To assess the tolerability and response of prostate-specific antigen in patients with high-risk prostatic adenocarcinoma ongoing apalutamide therapy.

Methods: An observational, analytical, longitudinal and prospective study of 22 patients who presented prostate cancer and were treated with apalutamide at the "Reina Sofía" Hospital in Murcia between 2019 and 2022 was conducted. Data such as the Gleason scale were collected if they received any previous treatment, presence of metastases and analytical results. Side effects, treatment discontinuation and disease progression were also reviewed.

Results: 15 patients presented metastatic hormone-sensitive prostate cancer (Group 1) and 7 were resistant to non-metastatic castration (Group 2). Of group 1, 80 % presented debut metastases and 73.33 % were low volume. Prostate-specific antigen decreased by 94.39% in group 1 and 81.68% in group 2. Of the total, 59.09 % suffered side effects. The most frequent were fatigue (27.27 %), followed by hypothyroidism (18.18 %) and high blood pressure (9.09 %). All were mild except for the appearance of severe leukopenia that caused treatment to be interrupted. There was progression in one patient of group 1.

Conclusions: Apalutamide in patients with high-risk prostate cancer is an effective and well-tolerated option, with a decrease in prostate-specific antigen >50%, which may increase overall and progression-free survival.

Keywords: prostate; prostate neoplasms; castration-resistant prostate neoplasms; neoplasm metastasis; prostate-specific antigen; nonsteroidal antiandrogens.

Introducción

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres, con una estimación de 1,4 millones de diagnóstico en todo el mundo en 2020, lo que representa el 15 % de todos los cánceres diagnosticados. Así mismo, es uno de los tumores con mayor supervivencia relativa a 5 años (84,6 %). La mayoría de los casos se presentan al diagnóstico con enfermedad localizada, con alto porcentaje de curaciones tras tratamiento con cirugía o radioterapia (RT). Actualmente, de un 3 a un 5 % de los casos, se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico y aproximadamente un 20 a 30 % de los pacientes que debutan con enfermedad localizada, presentarán recaída sistémica a lo largo de su evolución. La enfermedad metastásica más frecuente es la ósea que aparece entre un 65-85 % de los casos.^(1,2)

El eje principal del tratamiento para el cáncer de próstata metastásico pivota en torno a la supresión de la producción de testosterona bien sea mediante castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o farmacológica (agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina). El 80 % de los pacientes van a responder a esta terapia de privación androgénica (TPA), pero la mayoría de ellos en 18-24 meses van a progresar a una situación de resistencia a la castración, con una mediana de supervivencia global de 3-4 años.^(1,2)

En los últimos años se han buscado nuevas estrategias con el fin de mejorar estos resultados. Así se han llevado a cabo diferentes estudios que han conducido a la aprobación de distintos fármacos como la apalutamida, que combinados con TPA, mejoran la supervivencia global de los pacientes.

En el estudio TITAN (estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo 1:1, doble ciego), la apalutamida en combinación con TPA en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico

(CPHSM) ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global y libre de progresión.⁽³⁾

En el estudio SPARTAN (estudio fase III, aleatorizado, controlado con placebo 2:1, doble ciego), se demostró un aumento de la supervivencia global y alargamiento del tiempo hasta la aparición de metástasis y progresión sintomática en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración sin metástasis (CPRCMO) que estaban en tratamiento con apalutamida.⁽⁴⁾

La apalutamida fue aprobada en la Unión Europea para el tratamiento del CPRCMO en enero de 2019, y posteriormente en febrero de 2021 para el CPHSM.

Las opciones de tratamiento en pacientes CPHSM son la apalutamida, abiraterona, enzalutamida o docetaxel en combinación con TPA; y en los pacientes con CPRCMO son la apalutamida, enzalutamida o darolutamida junto a TPA. Pacientes con CPRC metastásico pueden ser tratados con enzalutamida, abiraterona, docetaxel o Radium 223.⁽¹⁾

El objetivo de este trabajo es valorar la tolerabilidad y la respuesta del antígeno prostático específico (PSA) en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con apalutamida para evaluar nuestra experiencia inicial con este fármaco.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo de 22 pacientes que presentaban cáncer de próstata y estaban en tratamiento con apalutamida en combinación con TPA entre enero de 2019 y febrero de 2022 en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, España.

Los criterios de selección para el tratamiento con apalutamida fueron aquellos pacientes con CPHSM y CPRCMO de alto riesgo (PSA con tiempo de doblaje < 10 meses).⁽¹⁾ Los criterios de exclusión fueron el tratamiento previo con otros antiandrógenos como abiraterona y enzalutamida, y el antecedente de convulsiones.

El fármaco fue financiado por el Sistema Nacional de Salud español. La dosis de apalutamida era de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) por vía oral en una sola toma diaria. Los criterios para suspender la medicación fueron la presencia de un efecto adverso severo o progresión de la enfermedad.

Se recogieron datos epidemiológicos como: la edad, la *escala de Gleason*, si recibieron algún tratamiento previo del cáncer de próstata como cirugía o radioterapia, la presencia de metástasis, resultados analíticos como el antígeno prostático específico (PSA), testosterona, hemoglobina, fosfatasa alcalina (FA), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, colesterol, hormona estimulante del tiroides (TSH) antes y después del inicio del tratamiento. También se revisaron los efectos secundarios surgidos, si se interrumpió el tratamiento y si hubo progresión de la enfermedad.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa EPIDAT versión 4.2.

Resultados

De los 22 pacientes que estaban en tratamiento con apalutamida, 15 presentaban CPHSM y 7 CPRCMO.

La edad media fue de 76,7 años, 15/22 tenían un adenocarcinoma de próstata *Gleason* ≥ 8 , 5 fueron intervenidos de prostatectomía radical laparoscópica (PRL), 4 fueron tratados con RT y 4 recibieron RT de rescate.

De los pacientes con CPHSM, 12/15 presentaban metástasis de debut, 11/15 de bajo volumen (< 4 metástasis óseas y sin metástasis viscerales),⁽¹⁾ y 11/15 presentaban metástasis óseas. Estos resultados se encuentran resumidos en la [tabla 1](#).

Tabla 1- Características demográficas y clínicas

Variables demográficas y clínicas		CPHSM n= 15 (68,18 %)	CPRCMO n= 7 (31,82 %)	Total n= 22 (100 %)
Edad (años) - media (DT)*		76,13 (9,97)	78 (9,79)	76,72 (9,72)
<i>Gleason</i>	≤ 7	4 (26,67 %)	7 (31,82 %)	7 (31,82 %)
	≥ 8	11 (73,33 %)	15 (68,18 %)	15 (68,18 %)
Tratamiento previo	PRL	1 (6,67 %)	5 (22,73 %)	5 (22,73 %)
	RT próstata	2 (13,33 %)	4 (18,18 %)	4 (18,18 %)
	RT rescate	1 (6,67 %)	4 (18,18 %)	4 (18,18 %)
Metástasis de debut		12 (80 %)		
Metástasis a la recidiva		3 (20 %)		
Alto volumen**		4 (26,67 %)		
Bajo volumen***		11 (73,33 %)		
Metástasis	Ma (ganglios linfáticos no regionales)	8 (53,33 %)		
	Mb (óseas)	11 (73,33 %)		
	Mc (otros sitios)	1 (6,67 %)		

* DT: desviación típica

**Alto volumen: ≥ 4 metástasis óseas y al menos ≥ 1 fuera de la columna vertebral o pelvis, o metástasis viscerales.⁽¹⁾

***Bajo volumen: < 4 metástasis óseas y sin metástasis viscerales.⁽¹⁾

El PSA medio de inicio fue de 26,17 ng/ml, disminuyendo a 2,62 ng/ml de media al mes tras el inicio del tratamiento con apalutamida. El PSA disminuyó un 94,39 % en el grupo de pacientes con CPHSM y un 81,68 % en el grupo de CPRCM0. La respuesta del PSA fue > 50 % en el 93,3 % y 85,7 % de los pacientes con CPHSM y CPRCM0 respectivamente. Los resultados analíticos se pueden observar en la [tabla 2](#) y [3](#).

Tabla 2- Resultados analíticos del PSA

	CPHSM n = 15 (68,18 %)	CPRCM0 n = 7 (31,82 %)	Total n = 22 (100 %)
Pretratamiento			
PSA (ng/ml) -media (DT)*	30,85 (27,10)	16,13 (12,31)	26,17 (24,13)
Postratamiento			
PSA en 1 semana (ng/ml) - media (DT)	2,94 (5,20)	7,51 (5,94)	4,62 (5,78)
PSA en 1 mes (ng/ml) -media (DT)	1,64 (2,39)	4,92 (5,20)	2,62 (3,66)
% disminución PSA -media (DT)	94,39 (6,25)	81,68 (25,67)	90,57 (15,36)
Respuesta PSA >50 % -n (%)	14 (93,3)	6 (85,7)	20 (90,9)
Respuesta PSA >90 % -n (%)	10 (66,6)	4 (57,1)	14 (63,6)

* DT: desviación típica.

En cuanto a los efectos secundarios, estos aparecieron en 13/22 pacientes. El más frecuente fue la fatiga, la que se evidenció en 27,27 % del total de los pacientes. El segundo efecto secundario en frecuencia fue el hipotiroidismo, notado en 18,18 %; y el tercero más frecuente fue la elevación de la tensión arterial (HTA) en 9,09 %. Similar relación y menor frecuencia presentaron el resto de efectos adversos. Estos resultados se encuentran resumidos en la [tabla 4](#).

Todos los efectos secundarios surgidos fueron leves (grado I-II) excepto uno, la aparición de una leucopenia severa que hizo interrumpir el tratamiento, en un varón de 91 años con CPHSM que estuvo 42 días en tratamiento con apalutamida.

La media de seguimiento en los pacientes con CPHSM fue de 110 días, y de 376 días en los CPRCM0. Hubo progresión en un paciente de 74 años con CPHSM a los 8 meses del inicio del tratamiento.

Tabla 3- Otros resultados analíticos

	CPHSM n = 15 (68,18 %)	CPRCMO n = 7 (31,82 %)	TOTAL n = 22 (100 %)
Pretratamiento			
Hemoglobina (g/dL) -media (DT)*	13,42 (1,68)	12,67 (1,17)	13,18 (1,55)
FA (UI/L) -media (DT)	182,73 (133,51)	122,42 (66,36)	163,54 (118,19)
LDH (UI/L) -media (DT)	269,85 (141,55)	285,71 (118,19)	275,14 (131,43)
Triglicéridos (mg/dL) -media (DT)	127,8 (49,74)	156,71 (61,43)	137 (54,01)
Colesterol (mg/dL) -media (DT)	170,4 (44,54)	164,14 (84,74)	168,40 (58,17)
Postratamiento			
Testosterona (ng/ml) -media (DT)	0,15 (0,08)	0,15 (0,05)	0,15 (0,07)
Hemoglobina (g/dL) -media (DT)	13,06 (1,53)	12,34 (0,92)	12,83 (1,39)
FA (UI/L) -media (DT)	113,6 (56,01)	112,143 (76,2)	113,13 (61,24)
LDH (UI/L) -media (DT)	218,8 (115,64)	261,85 (88,45)	232,5 (107,57)
TSH (mUI/L) -media (DT)	3,22(1,60)	3,37 (1,68)	3,27 (1,59)
Triglicéridos (mg/dL) -media (DT)	144,93 (75,8)	146,42 (58,95)	145,40 (69,08)
Colesterol (mg/dL) -media (DT)	190,6 (58,27)	176 (77,65)	185,95 (63,52)

*DT: desviación típica.

Discusión

La apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico que se une directamente al dominio de unión del ligando del receptor androgénico. Ha sido autorizada para el tratamiento del CPHSM y CPRCMO con alto riesgo de desarrollar metástasis en combinación con TPA. La dosis recomendada de apalutamida es de 240 mg por vía oral en una sola toma diaria.^(5,6,7)

Tabla 4- Efectos adversos

	CPHSM N = 15 (68,18 %)	CPRCM0 N =7 (31,82 %)	TOTAL N = 22 (100 %)
Efectos adversos	7 (46,67)	6 (85,71)	13 (59,09)
Fatiga	3 (20)	3 (42,86)	6 (27,27)
Diarrea	0 (0)	1 (14,29)	1 (4,55)
Erupción cutánea	0 (0)	1 (14,29)	1 (4,55)
Hipotiroidismo	2 (13,33)	2 (28,57)	4 (18,18)
Elevación tensión arterial	2 (13,33)	0 (0)	2 (9,09)
Leucopenia	1 (9,09)	0 (0)	1 (4,55)
Prurito	1 (6,67)	0 (0)	1 (4,55)
Edemas miembros inferiores	0 (0)	1 (14,29)	1 (4,55)
Debilidad miembros inferiores	1 (6,67)	0 (0)	1 (4,55)

La eficacia de apalutamida en combinación con TPA en pacientes con CPHSM se basa en los resultados del ensayo clínico TITAN, de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo 1:1, que comparó apalutamida en combinación con TPA frente a TPA sola.

Se incluyeron 1052 pacientes diagnosticados de CPHSM. El 62,7 % presentaba enfermedad de alto volumen, en comparación con este estudio que solo lo presentaban el 26,6 % de los pacientes. El 16,4 % se había sometido previamente a cirugía, radioterapia de la próstata o ambas, frente al 20 % de estos resultados; y el 10,7 % había recibido tratamiento con docetaxel.

La supervivencia global a los 24 meses fue del 82,4 % para la rama de apalutamida y del 73,5 % para la rama de placebo, con un 33 % de disminución del riesgo de muerte en el grupo de apalutamida. La supervivencia libre de progresión radiológica fue de 68,2 % en el grupo de apalutamida frente al 47,5 % en el grupo placebo, con una disminución del riesgo de progresión radiológica o muerte del 52 % para el grupo de apalutamida.

Además, se demostró un perfil de seguridad consistente y no se observó deterioro de la calidad de vida.^(3,8,9,10)

En el estudio SPARTAN, de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo 2:1, se incluyeron 1207 pacientes con CPRCM0 y con una duplicación del PSA ≤ 10 meses, comparándose el uso de apalutamida frente a placebo además de TPA.

La mediana de la supervivencia global fue significativamente más larga, con 73,9 meses para los pacientes que recibieron tratamiento con apalutamida en comparación con 59,9 meses con los que recibieron placebo. La apalutamida prolongó la mediana de la supervivencia general en 14 meses y disminuyó el riesgo de muerte en un 22,1 %.

También se observó una mediana de supervivencia libre de metástasis de más de dos años (40,5 meses en el grupo de apalutamida frente a 16,2 meses en el grupo placebo) y una reducción del 72 % en el riesgo de metástasis a distancia. El tiempo hasta progresión sintomática y tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica también se redujo un 43 % y 37 %, respectivamente.^(4,11,12)

En comparación con la población general en el estudio TITAN y SPARTAN, en este proyecto hubo más pacientes con antecedente de prostatectomía y RT de la próstata y más individuos con cáncer de próstata metastásico de bajo volumen. Se encuentran resultados similares en la presencia de individuos con un estadio más avanzado (M1) en el diagnóstico inicial.

Tanto en estos dos estudios como en esta experiencia inicial, la respuesta del PSA en los pacientes en tratamiento con apalutamida fue ≥ 50 %.

Chung y otros⁽¹³⁾ describen también el cambio de PSA en la población de Asia oriental con CPHSM, con la mediana de los porcentajes de disminución a las 12 semanas desde el inicio del 96,1 % y el 55,4 % en los grupos de apalutamida y placebo, respectivamente; y la mediana de los porcentajes máximos de disminución del PSA en cualquier momento desde el inicio de 99,0 % y 73,9 %.

En el 2022, *Saad* y otros⁽¹⁴⁾ evalúan la respuesta profunda del PSA luego de la adición de apalutamida a la TPA en curso y beneficio clínico a largo plazo en SPARTAN. Se observó que el 90 %, 57 % y 32 % de los pacientes con apalutamida a los 6 meses, tuvieron una reducción de ≥ 50 % del PSA, una reducción de ≥ 90 % del PSA y $\leq 0,2$ ng/ml de PSA, respectivamente. Los pacientes que lograron una reducción del PSA de ≥ 50 % (90 %) tuvieron una mediana de tiempo más prolongada hasta la progresión del PSA y la supervivencia global (SG) que aquellos que lograron una reducción de PSA < 50 %.

Concluyen que la apalutamida más TPA produjo respuestas de PSA rápidas, profundas y duraderas en la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos con subtipos moleculares de alto riesgo, y que una respuesta temprana se asoció con una mejor supervivencia, lo que respalda el valor pronóstico de la monitorización del PSA.

Respecto a los efectos secundarios de la apalutamida, al igual que en esta serie de pacientes, observamos que la mayoría presenta algún efecto adverso. El 96,8 % en el estudio TITAN, lo que constituye una erupción cutánea, el más frecuente en el 27,1 %, seguido de los sofocos en el 22,7 % y la fatiga en el 19,7 %. El hipotiroidismo se reportó en el 6,5 % y HTA en el 17,7 %. La frecuencia de efectos adversos grado

III-IV fue del 42,2 %, el 8 % discontinuaron el tratamiento y 1,9 % fallecieron como consecuencia de un efecto adverso.

En el estudio SPARTAN el 96,5 % presentaron algún efecto adverso, de los cuales un 45,1 % fueron grado III-IV, 1,2 % murieron y 10,6 % interrumpieron el tratamiento. El más frecuente fue la fatiga (30,4 %), HTA (24,8 %) y la erupción cutánea (23,8 %). La diarrea se reportó en el 20,3 % y el hipotiroidismo en el 8,1 %.

En esta serie de pacientes, los efectos secundarios más frecuentes no difieren en la encontrada en los estudios; siendo la fatiga el más frecuente, junto con HTA e hipotiroidismo. Destaca que el porcentaje de hipotiroidismo en nuestra serie en comparación con la población general es mayor (18 % frente 6-8 %). Sólo un paciente (4,55 %) interrumpió el tratamiento por un efecto adverso grave y no hubo ningún muerto a consecuencia de un efecto adverso.

Otros efectos adversos a tener en cuenta son artralgias, caídas o fracturas, enfermedad cardíaca, ictus, convulsiones o el aumento en sangre de colesterol o triglicéridos.^(2,3,4,5)

Otro punto a tener en cuenta son las interacciones de la apalutamida con otros fármacos, ya que es un inductor de enzimas y transportadores metabólicos y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común, como es el midazolam, omeprazol, simvastatina, gemfibrozilo, warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. A los pacientes de este análisis, antes de iniciar el tratamiento con apalutamida, se les verificó la medicación que tomaban para aconsejar los cambios necesarios. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con apalutamida se realizará una revisión de los medicamentos concomitantes.⁽⁵⁾

Los pacientes con CPHSM a parte de apalutamida tienen más opciones de tratamiento como es la abiraterona, la enzalutamida o el docetaxel en combinación con TPA; y los pacientes con CPRCMO también pueden ser tratados con enzalutamida o darolutamida junto a TPA.⁽¹⁾

Este proyecto tiene como limitaciones la presencia de un tamaño muestral reducido y un breve período de seguimiento, por lo que sería necesario ampliar el tamaño de la muestra y realizar más estudios.

Conclusiones

Apalutamida en combinación con TPA en pacientes con CPHSM y CPRCMO de alto riesgo es una opción eficaz y bien tolerada, con un perfil de seguridad consistente, que no deteriora la calidad de vida del paciente y con una disminución del PSA > 50 %, pudiendo aumentar la supervivencia global y libre de progresión de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, *et al.* Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2022. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) de Erleada® (apalutamida). Procedimiento: EMEA/H/C/004452/II/0001. European Medicines Agency. 2019 [acceso 20/09/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf
3. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, *et al.* TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
4. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, *et al.*; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
5. Ficha técnica de Erleada® (apalutamida). Agencia Europea de Medicamentos. 2021. [acceso 20/09/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. 2021. [acceso 20/09/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_4-2021-Erleada.pdf?x18354
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. 2021. [acceso 20/09/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_5-2021-Erleada.pdf
8. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, *et al.* TITAN investigators. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Nov;20(11):1518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.
9. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, *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 Jul 10;39(20):2294-303. DOI: 10.1200/JCO.20.03488.

10. Uemura H, Arai G, Suzuki H, Aoyama J, Hatayama T, Ito M, *et al.* Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III TITAN study. Int J Urol. 2022 Jun;29(6):533-40. DOI: 10.1111/iju.14843.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, *et al.* Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Jan;79(1):150-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011.
12. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, *et al.* Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol. 2019 Nov 1;30(11):1813-20. DOI: 10.1093/annonc/mdz397.
13. Chung BH, Huang J, Ye ZQ, He DL, Uemura H, Arai G, *et al.* Apalutamide for patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer in East Asia: a subgroup analysis of the TITAN trial. Asian J Androl. 2022 Mar-Apr;24(2):161-6. DOI: 10.4103/aja.aja_64_21.
14. Saad F, Small EJ, Feng FY, Graff JN, Olmos D, Hadaschik BA, *et al.* Deep Prostate-specific Antigen Response following Addition of Apalutamide to Ongoing Androgen Deprivation Therapy and Long-term Clinical Benefit in SPARTAN. Eur Urol. 2022 Feb;81(2):184-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.11.020.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización, investigación, metodología, análisis formal, administración del proyecto, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición: Miriam Artés Artés.

Supervisión: Carlos Sánchez Rodríguez.

Validación: Julián Oñate Celdrán.

Curación de datos: Emny Rochell Bobadilla Romero.

Software: Víctor Javier García Porcel.

Recursos: Pablo Luís Guzmán Martínez-Valls.