

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE APALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN SIN METÁSTASIS.

1. RESUMEN

- Apalutamida a dosis de 240 mg (4 comprimidos de 60 mg) de forma continua.
- Para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con progresión por PSA sin progresión radiológica (CPRCM0).
- Demuestra beneficio estadísticamente significativo en términos de aumento del tiempo libre de progresión radiológica. Con el seguimiento actual del estudio no se demuestra aún beneficio en supervivencia global.

2. TÍTULO: INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE APALUTAMIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE A CASTRACIÓN SIN METÁSTASIS.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: JUNIO 2019

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica vigente ¹ APALUTAMIDA 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.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO de valoración de beneficio clínico.

Según la última versión de la escala ESMO², apalutamida en el tratamiento de CPRCM0, habría que considerarla dentro de los tratamientos que presentan un aumento de la PFS (medida que se podría considerar similar a la que se comunica en el estudio SPARTAN que es la supervivencia libre de metástasis (SLM) y objetivo principal del estudio). El beneficio es superior a los 6 meses frente al tratamiento estándar con una HR = 0,28 (IC del 95% 0,27-0,346:), $p < 0,0001$. La puntuación sería de 3, a la que se puede sumar un punto por no producir un deterioro en la calidad de vida, presentar un retraso en la aparición de metástasis (HR 0,271) y no tener un aumento significativo de toxicidades graves. Por lo que el fármaco tendría un grado 4 de la escala de ESMO de magnitud de beneficio clínico en esta indicación. No se podría dar una categoría A al no disponer de datos de una mejor supervivencia de los pacientes que reciben el fármaco frente a placebo hasta la fecha en la que se realiza este informe.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. *Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)*

El ensayo clínico pivotal SPARTAN⁷ en el que se basa la indicación y el presente informe, es un ensayo clínico fase III aleatorizado doble ciego que compara la administración de apalutamida frente a placebo en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración no metastásico (CPRC-NM). Resaltamos los siguientes aspectos metodológicos y de resultados:

Tamaño muestral y población de estudio

Se aleatorizó 2:1 a un total de 1.207 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

apalutamida al día (n=806) o placebo (n=401), en un estudio clínico multicéntrico y doble ciego (Estudio ARN-509-003, NCT01946204).

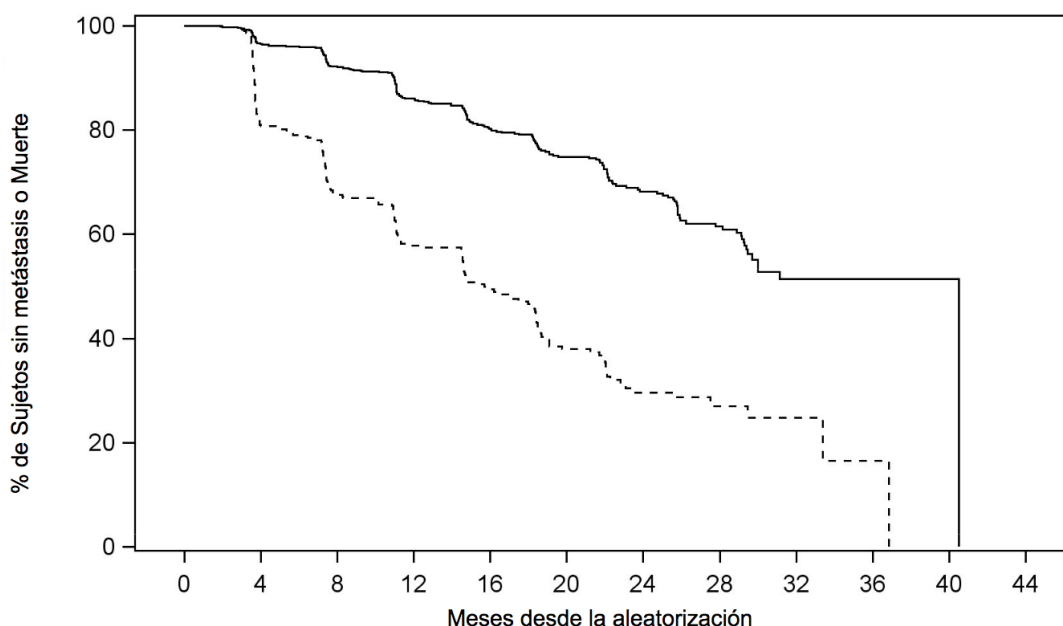
Los sujetos que participaron presentaban un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT) por sus siglas en inglés) \leq 10 meses, lo que se considera como riesgo alto de metástasis y de muerte por cáncer de próstata. Todos los sujetos que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA de forma continuada durante todo el estudio. Los valores de PSA 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 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 16 % de los sujetos presentaba ganglios linfáticos pélvicos <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. Fueron excluidos del estudio los pacientes con enfermedad metastásica a distancia confirmada o enfermedad local o regional sintomática y los pacientes con antecedentes de convulsiones o predisposición a padecerlas, así como aquellos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares (angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad tromboembólica venosa o arterial, arritmias ventriculares clínicamente significativas en los 6 meses previos a la aleatorización), y también aquellos que ya hubieran recibido previamente tratamiento con antiandrógenos de segunda generación. Los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con un antagonista de receptores de andrógenos debían presentar aumento de PSA tras 4 o más semanas de lavado.

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 Performance Status (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 revisión independiente o la muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el tiempo hasta la aparición de metástasis, la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión sintomática, la supervivencia global (SG) y el tiempo hasta quimioterapia citotóxica. Se evaluó también el efecto en la calidad de vida mediante los cuestionarios FACT-P y EQ-5D.

Principales resultados de eficacia

El tratamiento con apalutamida mejoró de forma significativa la SLM, 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 apalutamida fue de 41 meses y de 16 meses para placebo (Figura 1). Se observó una mejoría consistente de la SLM con apalutamida en todos los subgrupos pre especificados, incluido edad, raza, región del mundo, afectación ganglionar, número de tratamientos hormonales previos, PSA basal, tiempo de duplicación del PSA, puntuación ECOG PS al inicio del tratamiento y el uso de terapias dirigidas al hueso.



Sujetos en riesgo

Placebo	401	299	229	160	104	62	36	15	7	1	0	0
Apalutamida	806	727	671	531	412	293	189	105	39	18	3	0

----- Placebo _____ Apalutamida

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de SLM en el estudio SPARTAN

Los sujetos tratados con Apalutamida 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 = 0,45; IC del 95%: 0,32;0,63; $p < 0,0001$).

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

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El estudio SPARTAN incluyó diferentes valoraciones relacionadas con la calidad de vida entre sus objetivos secundarios⁴.

Se usó el Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) patient-reported outcome questionnaire para valorar los síntomas asociados al cáncer, el dolor y la calidad de vida. Se usó el EQ-5D-3L para valorar movilidad, actividades diarias, dolor cuidado personal, ansiedad y depresión. Los pacientes completaban los cuestionarios en la visita médica los días 1 del ciclo 1, día 1 de ciclos 2-6 y día 1 cada dos ciclos a partir del ciclo 7 hasta el 13. A partir de ahí se realizaban cada 4 ciclos. En los pacientes en progresión se realizaban en la visita final y a los 4, 8 y 12 meses.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio con respecto al análisis inicial de la evaluación funcional del tratamiento del cáncer-próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés) para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos a los que se añadió apalutamida a TDA frente a placebo con TDA.

c. Revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles

-Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review⁵. Las medianas en SLM en pacientes tratados con apalutamida y TDA fue 45 meses y 36,6 meses en pacientes tratados con enzalutamida más TDA, comparado a TDA solo. Una reducción del riesgo de síntomas y complicaciones relacionadas con el desarrollo de

metástasis fue también observada con apalutamida. Según los resultados analizados en la revisión sistemática, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG. Sin embargo, la variable primaria de estos estudios es relevante en este contexto, ya que retrasar la aparición de metástasis mejora el impacto psicológico en estos pacientes. El perfil de seguridad de enzalutamida y apalutamida fue diferente con un aumento en reacciones adversas cutáneas de grado ≥ 3 e hipertensión en el grupo de apalutamida y un aumento de hipertensión y fatiga en el grupo de enzalutamida. La relación beneficio-riesgo de estos fármacos debe valorarse. Los datos de SG serán necesarios para concluir si esta estrategia proporciona o no un beneficio en los pacientes. Los resultados demuestran que es racional el uso de nuevos antiandrógenos en esta población y ofrecen una nueva perspectiva en el manejo de pacientes con CPRC-NM.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

No se ha publicado ningún marcador biológico que pueda orientar sobre qué subgrupos se podrían beneficiar más del tratamiento en esta población con CPRCM0. En el contexto del cáncer de próstata resistente a castración no metastásico cuando la enfermedad no es detectable por imagen convencional la monitorización del PSA puede correlacionarse con la extensión de la enfermedad. Sin embargo, la reducción de PSA no ha demostrado ser un biomarcador surrogado de supervivencia además de que existen cánceres de próstata agresivos que tienen niveles bajos de PSA ⁶.

En el ensayo SPARTAN una reducción del 50% de PSA se asoció con una reducción significativa del riesgo de deterioro clínico basado en cuestionarios de calidad de vida ⁴. El PSA-DT en CPRC-NM se ha asociado con valor pronóstico. Ensayos clínicos con atrasentan y denosumab evaluaron cambios de PSA en CPRC-NM y su asociación con evolución de la enfermedad. Ninguno de los fármacos demostró beneficio en supervivencia aunque denosumab demostró prolongar la SLM comparada con placebo. En este estudio se correlacionó PSADT con un mayor riesgo de metástasis o muerte en pacientes con PSADT menor de 8 meses ^{8,9,10,10}.

Algunos estudios han indicado la utilidad pronóstica del número de células tumorales circulantes y más recientemente del DNA tumoral circulante y su utilidad como biomarcador en cáncer de próstata metastásico. La identificación de enfermedad residual detectable podría ayudar a estratificar a los pacientes con CPRC-NM ^{11,12}.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

No hay evidencia del uso de enzalutamida en pacientes que hayan progresado a apalutamida ni de la secuencia inversa^{13,14}. Hay que tener en cuenta que la introducción de apalutamida en el tratamiento del CPRC-NM influirá en líneas terapéuticas posteriores. Se necesitan más estudios para determinar la secuencia óptima de los tratamientos disponibles para CPRC y donde podría obtenerse el mejor beneficio del tratamiento con apalutamida. Los pacientes que presenten progresión al tratamiento con apalutamida en enfermedad no metastásica, deberán ser tratados con docetaxel. Se trata de pacientes asintomáticos que requerirán un tratamiento prolongado, lo que puede suponer un aumento de los efectos secundarios asociados. En el estudio SPARTAN hay un aumento de toxicidades grado 3-4 comparado con placebo: rash (5,2% vs 0,3%), caídas (1,7% vs 0,8%) y fracturas (2,7% vs 0,8%). En el estudio SPARTAN se contempla el estudio de la supervivencia libre de progresión tras una segunda maniobra hormonal comparando el tratamiento con los nuevos antiandrógenos de forma precoz, siendo estadísticamente significativa a favor del tratamiento más precoz sin existir tampoco datos de supervivencia global³.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

- a. Aprobaciones FDA

- b. Guías de práctica clínica internacionales

-American Urological Association: Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline 2018¹⁵.

En pacientes con CPRC-NM se recomienda:

- Tratamiento con apalutamida o enzalutamida con TDA en pacientes con CPRC-NM con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica. (Estándar; Nivel de evidencia Grado A)
- Observación junto TDA en pacientes con CPRC-NM con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica que no quieren o no pueden recibir terapia estándar. (Recomendación; Nivel de evidencia Grado C)
- Tratamiento con un inhibidor de síntesis de andrógenos de segunda generación (ej. Abiraterona más prednisona) en pacientes con CPRC-NM con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica, que no quieren o no pueden recibir tratamiento con terapia

estándar y no están dispuestos a aceptar observación. (Recomendación; Nivel de evidencia Grado C)

- No se debe tratar con quimioterapia o inmunoterapia a pacientes con CPRC-NM fuera de un ensayo clínico. (Recomendación; Nivel de evidencia Grado C)

- [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version .2019](#) ¹⁶.

En caso de resistencia a la castración, continuar con terapia de supresión androgénica para mantener niveles de testosterona < 50 ng/ml, más:

- Observación si el tiempo de duplicación de PSA es superior a 10 meses.

- Apalutamida si el tiempo de duplicación de PSA es igual o inferior a 10 meses (categoría 1).

- Enzalutamida si el tiempo de duplicación de PSA es igual o inferior a 10 meses (categoría 1). - Terapia hormonal secundaria si el tiempo de duplicación de PSA es igual o inferior a 10 meses.

- [Guía SEOM más reciente](#) ¹⁷

La guía SEOM más reciente (actualizadas en 2017) no contempla los cambios establecidos para el tratamiento del CPRCM0 con nuevos agentes hormonales como la apalutamida ni enzalutamida.

- [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\)](#) ¹⁸ Apalutamide for treating non-metastatic, hormone-relapsed prostate cancer está actualmente en desarrollo. Se dispone de un informe provisional en el que no se recomienda el uso de otro antiandrógeno de nueva generación enzalutamida para el tratamiento del CPRC-NM de alto riesgo ¹⁹. Esta recomendación se basa en que se desconoce si aumenta la supervivencia global. Además las estimaciones de coste-efectividad no se encuentran en el rango considerado eficiente para el NHS.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

Los pacientes con CPRC que no reciben el tratamiento con apalutamida cuando presentan una progresión de alto riesgo por PSA, evolucionarán de forma más rápida y tendrán un menor tiempo hasta el desarrollo de metástasis. El estudio también demuestra

un tiempo más corto hasta la necesidad de recibir un nuevo tratamiento antineoplásico, que en muchas ocasiones es quimioterapia.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

La incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor en el brazo de apalutamida que en el de placebo (70,4% vs 54,3%). Los efectos adversos más frecuentes en el brazo de apalutamida frente a placebo fueron fatiga (32,3% vs 27,2%), artralgias (14,7% vs. 8,0%) y pérdida de peso (18,3% vs. 10,5%). Otros más frecuentes en el brazo de apalutamida fueron exantema (12,0% vs. 4,6%), hipercolesterolemia (4,6% vs. 1,7%) prurito (5,6% vs. 1,5%), e hipertrigliceridemia (3,4% vs. 1,0%). Los efectos adversos de grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo de apalutamida que en el de placebo (45,1% vs. 34,2%). El grupo de apalutamida presentó con más frecuencia exantema, síncope, caídas y pérdida de peso. Se produjeron 10 casos de muerte relacionada con toxicidad de los que solo uno se consideró relacionado con el tratamiento (infarto en paciente con antecedentes de la misma patología). Los efectos adversos de especial interés identificados para apalutamida incluyen eventos cutáneos (23,8%), caídas (16%), fracturas (12%), convulsiones (0,2%) e hipotiroidismo (8,1%). La incidencia de caídas (13,6% vs. 10,0%) y la de fracturas (12% vs. 6,5%) fueron mayores en el grupo de apalutamida. Se comunicaron 2 casos de convulsiones, ambos en el brazo de apalutamida del ensayo pivotal. Solo uno de los eventos se consideró relacionado con el tratamiento. Se observa un aumento de las muertes frente a placebo a pesar de que en los ensayos se excluyeron los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, por lo que se debe valorar el riesgo en aquellos que pudieran presentar riesgo cardiovascular elevado³.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

No hay claros subgrupos que se beneficien más. El beneficio del tratamiento se produce en todos los subgrupos analizados (edad, Gleason, tiempo de duplicación de PSA, ECOG PS) por lo que no se puede determinar ningún subgrupo con mayor o menor beneficio³.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Esta nueva indicación supone un avance ya que el tratamiento más precoz es más beneficioso para el paciente antes de que se produzca deterioro clínico.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente.

Al tratarse de un tratamiento oral no aumenta en los cuidadores la carga económica, ya que no hay un deterioro de la calidad de vida y el perfil de tolerancia es muy bueno sin un porcentaje alto de efectos secundarios.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

Teniendo en cuenta el aumento de fracturas en los pacientes tratados frente a los que recibieron placebo (11,7 vs 6,5%) se podría incrementar las hospitalizaciones por este motivo. Este aspecto no está adecuadamente medido en los ensayos, por lo que sería interesante medirlo de forma prospectiva.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Se estima que el CPRC-NM representa un 7% de todos los casos de cáncer de próstata y que un 60 % de los CPRC-NM son de alto riesgo.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Tratándose de enfermos sin síntomas se debe seguir la toxicidad a largo plazo en estos pacientes. Necesitamos también marcadores predictores de respuesta, datos de la calidad de vida a largo plazo y por supuesto de supervivencia global, además de estudios farmacoeconómicos que comparen los tratamientos disponibles.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

La eficacia y seguridad de apalutamida en CRPC-NM de alto riesgo (PSADT \leq 10 meses) se ha evaluado en el ensayo clínico SPARTAN, presentando un beneficio en la supervivencia libre de metástasis, supervivencia libre de progresión y del tiempo hasta el inicio de un tratamiento posterior, sin deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de SG son aún inmaduros y hasta el momento no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. A pesar de tratarse de un tratamiento bien tolerado en la mayoría de los pacientes, existe un incremento en el riesgo de convulsiones, hipertensión, eventos cardiovasculares, caídas y fracturas por lo que se deberá tener precaución sobre todo en enfermos de edad avanzada.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Erleada. European Medicines Agency Commission https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf
2. N. I. Cherny, U. Dafni, J. Bogaerts. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 10, October 2017, 2340–2366.
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408–18.
4. Saad F, Cella D, Basch E et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1404-1416.
5. Lortot Y, Supiot S, Beauval JB et al. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2018; 70:223-231.
6. Halabi S, Armstrong AJ, Sartor O, et al. Prostate-specific antigen changes as surrogate for overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with second-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3944–50.
7. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):5032

8. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3097–104.
9. Smith MR, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800-6
10. Smith MR, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2918–25.
11. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302–9.
12. Thalgott M, Rack B, Maurer T, et al. Detection of circulating tumor cells in different stages of prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:755–63.
13. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, et al: Antitumor activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for > 24 weeks in Europe. *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):37-45.
14. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, et al: What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016 May;34(5):617-24.
15. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol*. 2018 Dec;200(6):1264-1272
16. NCCN guidelines, prostate cancer (v3.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
17. Cassinello J, Arranz JÁ, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):57-68.
18. NICE: The National Institute for Health and Care Excellence. Committee-papers. Apalutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10377/documents>.
19. NICE: The National Institute for Health and Care Excellence. Committee-papers. Enzalutamide for hormone relapsed prostate cancer disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/chapter/1-Recommendations>.

Conflicto de intereses

Honorarios por ponencias: BMS, Astellas, Janssen, Sanofi, Bayer, Roche, Pfizer, Novartis, Ipsen.

Consultor: BMS, Sanofi, Bayer, Pfizer, Roche, Janssen, Ipsen.

Inscripciones y viajes a Reuniones y congresos: BMS, Astellas, Roche, Ipsen, Pfizer