

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico

IPT, 4/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones europeos (1). En Europa el CP es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres. En España, la estimación del número de nuevos casos de CP para el año 2020 es de 35.126 casos (2). En 2018, fallecieron 5.841 varones por CP, lo que supone una reducción del 1,6% respecto al año anterior (2). El CP es uno de los cánceres que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%) (3). La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (2). Se estima que hoy en día sólo en torno a un 5% de los pacientes se presenta en fase metastásica en el momento del diagnóstico (4), a éstos hay que añadir un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica.

En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de la enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas son frecuentes (se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional (5) que impactan de manera notable en la calidad de vida. Los aspectos físicos, y las posibles secuelas, influyen en la calidad de vida y en la manera en la que la persona va a afrontar la enfermedad y la supervivencia. De hecho, existen numerosos estudios que muestran que el diagnóstico de CP produce importantes problemas psicosociales (6). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (7).

El CP localizado se puede clasificar en función del pronóstico y posibilidades de tratamiento, en riesgo bajo, intermedio o alto. En los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio o alto se debe evaluar la enfermedad metastásica (8).

Existe una correlación directa entre la incidencia de CP y la edad, de tal modo que la mayor parte de los casos corresponden a varones mayores de 50 años y un 90% de ellos a varones con más de 65 años. La mediana de supervivencia para los pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) es variable, oscila entre 13 meses y 75 meses y depende de la presencia de características pronósticas de alto riesgo como: niveles elevados de antígeno prostático específico (PSA) en el momento del diagnóstico, alta puntuación de Gleason, estadio tumoral primario más avanzado, aumento del volumen de enfermedad metastásica, peor estado funcional, menor edad y presencia de síntomas óseos o presencia de

metástasis viscerales (9). La presencia de metástasis viscerales implica una mayor resistencia a la quimioterapia y un peor pronóstico.

El tratamiento establecido para el CP avanzado pivota entorno a la supresión del eje andrógeno-receptor (anulación de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica). La castración tiene una alta eficacia en el control de la enfermedad diseminada que se estima en un 80%, sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de progresión de 18-24 meses, en esta fase, una pequeña proporción de pacientes pueden responder a una segunda línea de tratamiento hormonal (10).

La terapia de privación de andrógenos (TPA) se define como la castración quirúrgica por orquiectomía bilateral o castración médica con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), su objetivo es reducir la concentración de testosterona, con lo que se obtiene una mediana de supervivencia global (SG) de 3-4 años.

Con respecto al tratamiento farmacológico, la terapia hormonal basada en la privación androgénica ha sido desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el CP avanzado. Los fármacos más usados son los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (leuprorelina, goserelina y triptorelina) y los antiandrógenos de primera generación (bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona). En la mayoría de los pacientes dicho bloqueo consigue la disminución de los niveles de PSA, el alivio de los síntomas y la regresión del tumor (11, 12). Aunque la mayoría de los pacientes con CPHSm tienen una respuesta inicial al tratamiento con TPA, la mayoría de los hombres progresan a cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) en una mediana de aproximadamente un año.

En la actualidad las opciones de tratamiento en CPHSm van más allá de la TPA sola. Dos estudios STAMPEDE (brazo C) y CHARTED, proporcionan evidencia de un aumento en supervivencia con la combinación de un ciclo corto de quimioterapia con docetaxel y TPA en pacientes con CPHSm en comparación con el tratamiento con TPA solo. Docetaxel ha sido aprobado recientemente en combinación con TPA, con o sin prednisona o prednisolona, para el tratamiento de pacientes con CPHSm (13). Además, los estudios STAMPEDE (brazo G) y LATITUDE mostraron que la adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la TPA fue efectiva para prolongar la supervivencia global frente a la monoterapia con TPA en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo (14). Y más recientemente apalutamida ha sido autorizada en Europa en combinación con TPA en base a los resultados del estudio TITAN (9).

APALUTAMIDA (ERLEADA®)

Apalutamida ha sido autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPSHm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TPA) en hombres adultos. Esta indicación es objeto del presente informe.

Apalutamida más TPA también está autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico con alto riesgo de desarrollar metástasis.

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

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRHa) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave ni en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Farmacología

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 (15).

Eficacia (9, 15)

La eficacia de apalutamida en combinación con TPA (agonistas de LHRH o castración quirúrgica) en pacientes con CPHSm se basa en los resultados del ensayo clínico pivotal 56021927PCR3002 (TITAN), de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que comparó apalutamida en combinación con TPA frente a TPA sola.

Se aleatorizaron (1:1) 1.052 pacientes con CPHSm a recibir apalutamida 240 mg por vía oral una vez al día y TPA (N = 525) o placebo una vez al día y TPA (N = 527). Se consideró como un ciclo de tratamiento 28 días. El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad o voluntad del paciente de dejarlo. Si el paciente presentaba sólo progresión radiológica sin progresión clínica y no se iniciaba una terapia alternativa, el tratamiento se podía continuar hasta que se objetivase la progresión clínica. Los pacientes debían de suspender el tratamiento de estudio con una progresión clínica documentada según los criterios especificados por el protocolo aún en ausencia de progresión radiológica. Se requirió que todos los pacientes tuvieran al menos una metástasis ósea en la gammagrafía ósea con Tecnecio (99mTc) y para los que sólo tuvieran una metástasis ósea, debía ser confirmada mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Otros criterios de inclusión fueron: tener ≥ 18 años, diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado, la TPA (castración médica o quirúrgica) debía haberse iniciado ≥ 14 días antes de la aleatorización, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) grado 0 o 1. Los pacientes podían haber recibido docetaxel previo, pero debían cumplir los siguientes criterios: haber recibido un máximo de 6 ciclos de terapia con docetaxel para CPHSm sin evidencia de progresión durante el tratamiento o antes de la aleatorización y que la última dosis de docetaxel se hubiese administrado como máximo 2 meses antes de la aleatorización. Los pacientes también podían haber recibido otros tratamientos previos para CPHSm como TPA durante menos de 6 meses para CPHSm, o menos de 3 años para el tratamiento del cáncer de próstata localizado; radioterapia (RT) o tratamiento quirúrgico para síntomas asociados con enfermedad metastásica y otros tratamientos para enfermedad localizada (RT o prostatectomía) siempre que hubiese sido al menos un año antes de la aleatorización; tratamiento con bisfosfonatos o denosumab siempre que estuviesen recibiendo una dosis estable de dichos agentes durante ≥ 28 días antes de la aleatorización o no los iniciasen hasta la documentación radiológica de la progresión.

Todos los pacientes del ensayo TITAN recibieron un LHRHa concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes que comenzaran con un LHRHa ≤ 28 días antes de la aleatorización debían haber tenido tratamiento con un antiandrógeno de primera generación durante al menos 14 días e interrumpirlo antes de la aleatorización.

Se excluyeron del estudio pacientes con metástasis cerebrales, con metástasis en ganglios linfáticos como único sitio, con metástasis viscerales (hepáticas o pulmonares) como único sitio de metástasis, con otra neoplasia maligna previa (≤ 5 años previos a la aleatorización) a excepción del cáncer de piel de células basales o de células escamosas, cáncer superficial de vejiga o cualquier otro cáncer *in situ* en remisión completa. También se excluyeron pacientes con tratamiento previo con otros antiandrógenos de última generación (p. ej., enzalutamida), inhibidores de CYP17 (p. ej., acetato de abiraterona), inmunoterapia (p. ej., sipuleucel-T), radiofármacos u otros tratamientos para el CP, bisfosfonato o denosumab iniciados ≤ 28 días antes de la aleatorización (para el manejo de metástasis óseas), y pacientes con antecedentes de convulsiones. Los pacientes con hallazgo patológico sugestivo de carcinoma de próstata de células pequeñas, ductal o neuroendocrino, pacientes que hubieran recibido otro tratamiento en investigación o tratamientos de soporte o procedimiento quirúrgico invasivo (sin incluir la castración quirúrgica) ≤ 28 días antes de la aleatorización también fueron excluidos, así como los pacientes con evidencia de alteraciones cardiovasculares (angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, hipertensión no controlada, eventos tromboembólicos arteriales o venosos clínicamente significativos o arritmias ventriculares clínicamente significativas) ≤ 6 meses antes a la aleatorización, pacientes con trastornos gastrointestinales que afectan a la absorción, pacientes con infección activa como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis viral y pacientes con enfermedad hepática crónica, ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a disfunción hepática.

La aleatorización se estratificó por la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤ 7 vs. > 7), uso previo de docetaxel (sí vs. no) y por región del mundo (Norteamérica y la Unión Europea vs. otros países).

Se incluyeron pacientes con CPHSm de alto y bajo volumen. La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de mínimo una lesión ósea con metástasis viscerales o la presencia de ≥ 4 lesiones óseas y al menos una de ellas localizada fuera de la columna vertebral o de la pelvis. La enfermedad de bajo volumen se definió como la presencia de lesiones óseas que no cumplieran los criterios de alto volumen. El volumen/carga de enfermedad es un factor pronóstico, no predictivo en CP.

Todos los pacientes que no se habían sometido a castración quirúrgica, como se ha comentado, recibieron TPA para alcanzar o mantener un nivel de testosterona en suero menor de 50 ng/dl (1,7 nmol/l). La elección del LHRHa (agonista o antagonista) fue a criterio del investigador.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados, independientemente de si recibieron o no la medicación del estudio. Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) por evaluación del investigador. La SG se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa y la SLPr como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. La progresión radiológica se definió como la aparición o progresión de dos o más lesiones óseas en gammagrafía, o progresión de lesiones de partes blandas según criterios RECIST 1.1 medido por TC o RM. Para considerar el estudio positivo, al menos una de las dos covariables principales debía de ser estadísticamente significativa. Si las diferencias entre las dos ramas de tratamiento en los objetivos primarios eran significativas, se evaluarían los objetivos secundarios según el siguiente orden jerárquico: el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta la progresión del dolor (BPI-SF), tiempo hasta el uso crónico de opioides para el CP y el tiempo hasta aparición del

siguiente evento relacionado con el esqueleto (SRE, skeletal-related events, por sus siglas en inglés). La progresión del dolor se definió como un aumento de 2 puntos desde el inicio hasta > 4 en la categoría de peor intensidad del dolor del BPI-SF (Brief Pain Inventory) sin disminución de opioides con ≥ 3 semanas de diferencia o iniciación de opioides crónicos, lo que ocurriera primero. El tiempo hasta el uso crónico de opioides se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera fecha de uso crónico de opioides. Para los pacientes que no recibían opioides al inicio del estudio, el uso crónico de opioides se definió como la administración de analgésicos opioides ≥ 3 semanas para formulaciones orales o ≥ 7 días para formulaciones no orales. Para los pacientes que ya recibían opioides previamente al inicio del estudio, el uso crónico de opioides se definió como un aumento $\geq 30\%$ en la dosis diaria total de los analgésicos opioides ≥ 3 semanas para formulaciones orales o ≥ 7 días para formulaciones no orales. El tiempo hasta SRE se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera observación de un SRE. Un SRE se definió como fractura patológica, o compresión medular o necesidad de radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

Otras variables del estudio fueron el tiempo hasta la progresión sintomática, tiempo hasta la progresión del PSA según los criterios del PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group), la supervivencia libre de progresión después del tratamiento posterior (SLP2), el tiempo hasta el deterioro del estado funcional ECOG, biomarcadores de resistencia a apalutamida, los resultados informados por los pacientes (PRO) de los síntomas (dolor, fatiga, micción) y la función física, emocional, social, así como la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y cambio desde la situación basal con el tiempo en cada una de las subescalas de FACT-P, EQ-5D-5L VAS, subescalas BPI-SF y BFI.

Las medidas tumorales (TC o RM y gammagrafías óseas) se evaluaron en el cribado (dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización), inicio del Ciclo 3 (Semana 8), Ciclo 5 (Semana 16), y cada 4 ciclos (16 semanas) a partir de entonces. La progresión de la enfermedad radiográfica en la gammagrafía ósea dentro de las primeras 12 semanas en el estudio requirió la aparición de ≥ 2 nuevas lesiones y se confirmó en una segunda exploración ósea ≥ 6 semanas después con un mínimo de ≥ 2 lesiones nuevas adicionales.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y características basales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento: mediana de edad de 68 años (rango, 43-94), el 23% de los pacientes eran ≥ 75 años, distribución racial (68% de raza caucásica, 22% asiática y 2% de raza negra), el 62,7% de los pacientes presentaba enfermedad de alto volumen y el 37,3%, enfermedad de bajo volumen, la mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason ≥ 7 (92,3%) y el 68% de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrogénico de primera generación. 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 PSA desde el inicio del TPA hasta la primera dosis de apalutamida o placebo. Todos los pacientes, excepto uno del grupo de placebo, tenían una puntuación ECOG PS de 0 o 1 al inicio del estudio (64,3% de 0 y 35,6% de 1). Un 13,7% de los pacientes no presentaban metástasis basales (M0) en el diagnóstico y un 81% presentaban metástasis (M1). En relación a la extensión de la enfermedad, todos los pacientes presentaban metástasis óseas, de ellos un 53% las presentaban en el hueso únicamente, un 39,7% en ganglios linfáticos, un 10,6% en pulmón y un 2,4% en hígado. La mediana de nivel de PSA al inicio de la TPA fue de 72,88 ng/ml en el brazo de apalutamida+TPA y de 67,73 ng/ml en el brazo placebo+TPA, y a la inclusión en el estudio fue de 5,7 ng/ml y 4,02 respectivamente.

En cuanto al tratamiento previo que recibieron los pacientes, los grupos estuvieron balanceados. Todos los pacientes recibieron al

menos un tratamiento previo para el CP y recibieron terapia hormonal. El 16% de los pacientes recibieron cirugía previa o radioterapia de la próstata. Los tratamientos previos recibidos fueron prostatectomía sola (5%), radioterapia sola (8,2%), prostatectomía y radioterapia (3,2%). La mayoría de los pacientes solo estuvieron expuestos a un curso corto de TPA antes de la inclusión (el 71% recibió TPA previo durante 3 meses o menos antes de la aleatorización). Un 10,7% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con docetaxel (máximo de 6 ciclos, última dosis ≤ 2 meses antes de la aleatorización y con respuesta mantenida antes de la aleatorización) y un 0,1% habían recibido vandetanib. En cuanto al tratamiento hormonal previo, recibieron antiandrogénicos de primera generación un 67,8%, LHRHa un 93,6% y orquiectomía bilateral un 6,9%. El 17% de los pacientes tratados con apalutamida y el 24% de los pacientes tratados con placebo usaron terapias dirigidas al hueso.

Entre los pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio (33,8% del brazo de apalutamida+TPA y 53,9% del brazo placebo+TPA), el motivo más frecuente en ambos grupos fue la progresión de la enfermedad (18,9% en el brazo de apalutamida+TPA y 43,1% en el brazo placebo+TPA).

La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico posterior fue mayor (73%) en los tratados con placebo comparado con los tratados con apalutamida (54%).

Para las variables co-primarias, SG y SLPr, al menos una de ellas debía ser estadísticamente significativa. Los resultados de eficacia de las variables co-primarias del primer análisis intermedio preespecificado tras una mediana de seguimiento de 22 meses en ambos brazos de tratamiento y 200 fallecimientos (83 (16%) en el brazo de apalutamida+TPA y 117 (22%) en el brazo placebo+TPA) de los 410 eventos planificados, se resumen en la Tabla 1 (fecha de corte de datos del 23 de noviembre de 2018) y las curvas de Kaplan-Meier se muestran en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia – Población con CPHSm por intención de tratar (TITAN) (15)

Variable principal	Erleada N = 525	Placebo N = 527
Supervivencia global		
Muertes (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Mediana, meses (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC del 95 %) ^a	0,671 (0,507, 0,890)	
Valor de p ^b	0,0053	
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 %) ^a	0,484 (0,391, 0,600)	
Valor de p ^b	<,0001	

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

^b 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).
NE= No Estimado

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (SG); población con CPHSm por intención de tratar (TITAN) (15)

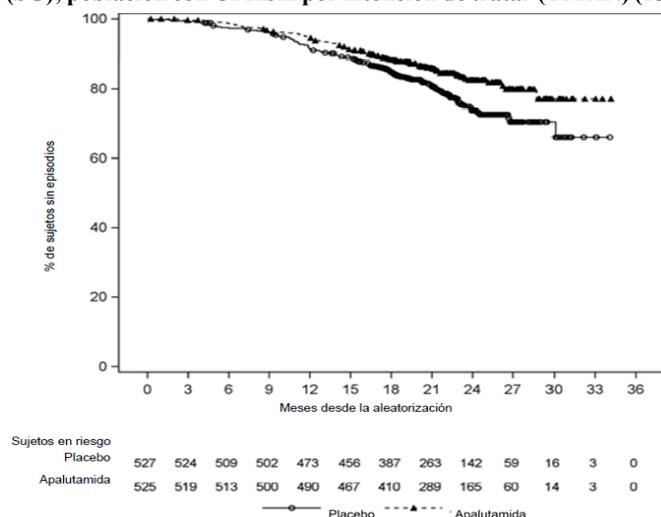
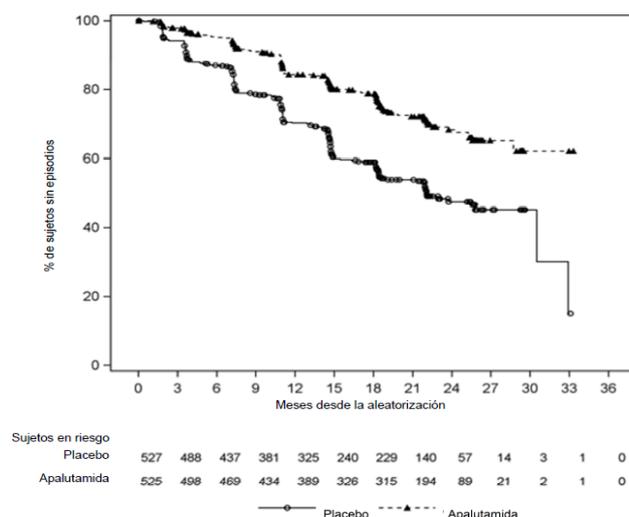


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión Radiológica (SLPr); población con CPHSm por intención de tratar (TITAN) (15)



En el análisis intermedio, no se había alcanzado la mediana de la SG en ninguno de los brazos de tratamiento. Aunque los datos son inmaduros, se observó un beneficio estadísticamente significativo en SG a favor del brazo apalutamida+TPA respecto al brazo de placebo+TPA (HR 0,671; IC 95%: 0,507-0,890; $p=0,0053$). El análisis de sensibilidad confirmó que el tratamiento con apalutamida+TPA prolonga significativamente la SG en comparación con placebo+TPA (HR=0,68; IC95%: 0,51-0,90; $p=0,0061$). A los 24 meses, la tasa libre de eventos fue del 82% en el brazo de apalutamida+TPA y del 74% en el brazo de placebo+TPA respectivamente. Con los resultados de este análisis intermedio el comité independiente de monitorización (IDMC) recomendó abrir el ciego y permitir el cruce de pacientes del grupo placebo+TPA al brazo con apalutamida+TPA. A fecha de 4 de octubre de 2019, 202 pacientes de la rama de placebo habían sido cruzados a recibir apalutamida.

La SLPr fue estadísticamente significativa a favor del brazo de apalutamida+TPA respecto al brazo placebo+TPA (mediana de SLPr

no alcanzada vs.22,08 meses, respectivamente, HR 0,484; IC95%: 0,391-0,600; $p<0,0001$). La tasa libre de eventos a los 24 meses fue del 68% vs. 48% en el brazo de apalutamida+TPA y brazo de placebo+TPA, respectivamente. La variable SLPr fue evaluada también por una revisión central independiente enmascarada (RCIE) en una muestra aleatoria (aproximadamente el 60%) de pacientes del estudio, confirmando el beneficio (HR=0,434; IC95%: 0,335-0,563).

Las variables secundarias se probaron jerárquicamente, en orden preespecificado considerando la importancia clínica y la madurez de los datos: tiempo de inicio de la quimioterapia citotóxica, tiempo de progresión del dolor, tiempo de uso crónico de opioides, tiempo a SRE. Para la primera variable secundaria, el tratamiento con apalutamida+TPA retrasó de forma estadísticamente significativa el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR 0,391; IC 95%: 0,274-0,558; $p<0,0001$). De los pacientes que recibieron quimioterapia posterior, 89/100 pacientes en el grupo placebo + TPA y 37/44 pacientes en el grupo apalutamida + TPA recibieron docetaxel. La mayoría (67/89 pacientes en el brazo de placebo + TPA y 29/37 pacientes en el brazo de apalutamida + TPA) recibieron docetaxel como primera terapia sistémica para el CP después de suspender el tratamiento del estudio. La siguiente variable que se determinó, el tiempo hasta la progresión del dolor no fue estadísticamente significativa (HR 0,828; IC 95%: 0,653 - 1,049; $p=0,1173$), por lo que las demás variables secundarias no se probaron formalmente. Los resultados en las variables secundarias y exploratorias del estudio se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias y exploratorias. Estudio TITAN.

Variables	Brazo Apalutamida+TPA	Brazo Placebo+TPA
Mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica (meses)	Nº eventos: 44 (8,4%)	Nº eventos: 100 (19,0%)
	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
	HR 0,391; IC95%: 0,274-0,558 $p < 0,0001$	
Mediana del tiempo hasta la progresión del dolor (meses)	Nº eventos: 128 (24,4%)	Nº eventos: 148 (28,1%)
	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
	HR 0,828; IC 95%: 0,653 - 1,049 $p = 0,1173$	
Mediana de tiempo de uso crónico de opioides (meses)	Nº eventos: 52 (9,9%)	Nº eventos: 65 (12,3%)
	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
	HR 0,772; IC 95%: 0,536-1,112 $p = 0,1635$	
Mediana del tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (SRE) (meses)	Nº eventos: 53 (10,1%)	Nº eventos: 64 (12,1%)
	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
	HR 0,798; IC 95%: 0,555-1,149 $p = 0,2246$	
Mediana del tiempo hasta la progresión del PSA basada en criterios PCWG2 (meses)	Nº eventos: 109 (20,8%)	Nº eventos: 302 (57,3%)
	NA (NA-NA)	12,91 (10,18-14,75))
	HR 0,259; IC 95%: 0,207-0,323 $p < 0,0001$	
Mediana de la SLP2 (meses)	Nº eventos: 88 (16,8%)	Nº eventos: 121 (23%)
	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
	HR 0,657; IC 95%: 0,499-0,865 $p = 0,0026$	
Mejor respuesta global (análisis exploratorio post-hoc)	Nº pacientes con enfermedad medible al inicio: 140	Nº pacientes con enfermedad medible al inicio: 134

Respuesta completa (criterios RECIST modificados)	38 (27,1%)	26 (19,4%)
Respuesta parcial	63 (45%)	60 (44,8%)
Enfermedad estable	28 (20%)	37 (27,6%)
Progresión de la enfermedad	9 (6,4%)	7 (5,2%)

NA: No alcanzada; SPL2: supervivencia libre de progresión después del tratamiento posterior; PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group.

Se registró una disminución máxima en los valores de PSA del 90% o más desde el inicio del estudio para el 74% de los pacientes que recibieron apalutamida + TPA y en el 27% de los pacientes del brazo placebo + TPA. La tasa de respuesta basada en criterios RECIST 1.1 fue del 72% para la rama experimental y del 64% para la rama control, correspondiendo a respuestas completas el 27,1% en el brazo de apalutamida + TPA y el 19,4% en el brazo de placebo + TPA.

La evaluación de los resultados informados por los pacientes (PRO) mostró que el tiempo hasta la progresión del dolor con interferencia en la actividad (BPI-SF) fue similar en ambos brazos de tratamiento y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para el FACT-P o el EQ5D-5L.

Un 54,1% de pacientes en el grupo de apalutamida+TPA y un 72,7% en el grupo placebo+TPA recibieron una terapia posterior para cáncer de próstata (incluidas terapia hormonal, quimioterapia, cirugía y radiación).

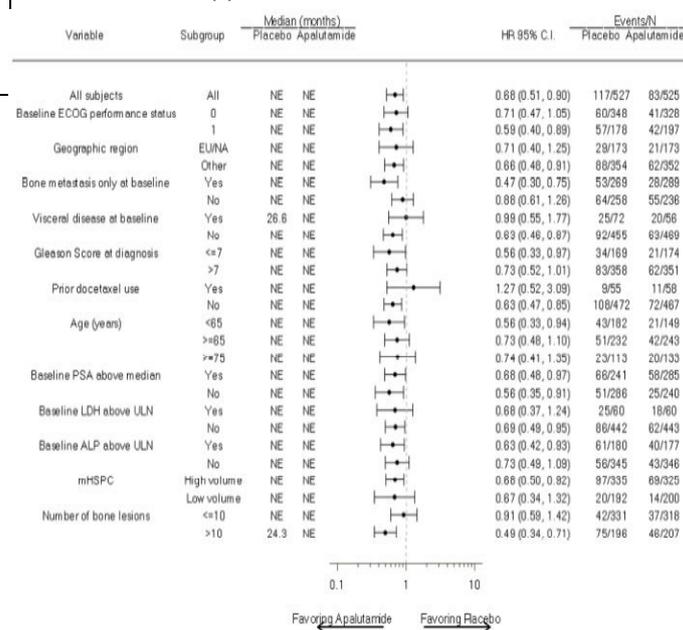
Análisis de subgrupos

De manera general, el efecto del tratamiento fue consistente en los subgrupos evaluados para la variable SG (Figura 3), excepto en la distribución según presencia de metástasis óseas solas vs. no solas y según la presencia de más de 10 metástasis óseas vs. <10 metástasis óseas. La aparente inconsistencia en pacientes que habían recibido o no docetaxel previo no muestra interacción y es atribuible al azar por el reducido tamaño de la muestra en el subgrupo de pacientes con docetaxel previo.

El beneficio de apalutamida en SLPr fue consistente en todos los subgrupos analizados incluido el uso previo de docetaxel y tanto en enfermedad de bajo como de alto volumen.

Se evaluó la SG y SLPr en pacientes de alto y bajo riesgo (alto riesgo definido como pacientes que poseen al menos dos de los 3 factores de riesgo siguientes: Gleason ≥ 8 ; presencia de 3 o más lesiones óseas; presencia de metástasis visceral excluyendo nódulos linfáticos). En los pacientes con enfermedad de alto riesgo se obtuvo un HR de 0,639 (IC 95%: 0,457-0,865), y en los pacientes de bajo riesgo el resultado fue HR 0,703 (IC 95%: 0,415-1,191). En la variable SLPr, en pacientes de alto riesgo se obtuvo un HR de 0,429 (IC 95%: 0,329-0,561), y en los pacientes de bajo riesgo un HR de 0,530 (IC 95%: 0,367-0,766). En ambos casos, las posibles diferencias, sin interacción significativa, son atribuibles al azar.

Figura 3: Forest Plot de supervivencia global en la población ITT del estudio TITAN (9)



Nota: Enfermedad de alto volumen se definió como metástasis viscerales y al menos una lesión ósea o al menos 4 lesiones óseas con al menos una lesión ósea fuera de la columna vertebral o la pelvis. Enfermedad de alto riesgo se definió como tener 2 de los 3 factores de riesgo: Gleason ≥ 8 ; presencia de 3 o más lesiones en gammagrafía ósea; metástasis viscerales medibles (excepto en ganglios linfáticos).

Seguridad (9, 15)

La caracterización del perfil de seguridad de apalutamida en combinación con TPA en pacientes con CP proviene de 2 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados de fase III, controlados con placebo (estudio TITAN en pacientes con CPHSm y estudio SPARTAN en pacientes con CPRNm), en 1.327 pacientes que recibieron al menos una dosis de apalutamida 240 mg una vez al día y TPA y 925 pacientes que recibieron placebo y TPA.

La caracterización del perfil de seguridad de apalutamida en combinación con TPA en pacientes con CPHSm procede del estudio TITAN. Dado que un paciente asignado al brazo de apalutamida+TPA retiró el consentimiento antes de iniciar el tratamiento, la población de seguridad comprende 1.051 pacientes que recibieron apalutamida 240 mg (524 pacientes) o placebo (527 pacientes). La mediana de duración del tratamiento con apalutamida + TPA fue de 20,47 meses y de 18,30 meses en el brazo de placebo + TPA. Todos los pacientes recibieron y mantuvieron un régimen estable de TPA. A partir de la fecha de corte de datos de 23 de noviembre de 2018, el 66,2% de los pacientes en el brazo de experimental continuaban en el estudio frente al 46,1% del brazo placebo. La principal razón para suspender el tratamiento fue la progresión de la enfermedad en ambos brazos de tratamiento (18,8% apalutamida vs. 43,1% placebo) y se suspendió por efectos adversos (EA) en el 8% vs. 5,3% de los pacientes de los brazos de apalutamida y placebo, respectivamente, mientras que en un 1,9% vs. 3% se suspendió por muerte de los pacientes, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes fueron fatiga (26%), erupción cutánea (26% de cualquier grado y 6% de grado 3 o 4), hipertensión (22%), sofocos (18%), artralgia (17%), diarrea (16%), caídas (13%) y disminución de peso (13%). Otras reacciones adversas importantes incluyeron fracturas (11%) e hipotiroidismo (8%). Los trastornos cardíacos, diabetes o hipertensión se comunicaron en el 66% de los pacientes en el brazo de apalutamida + TPA y en el 61% de los pacientes en el brazo de placebo + TPA. La

mayoría de estos EA fueron de grado 1 o 2, $\leq 1,1\%$ fueron EA graves y en $\leq 1,5\%$ llevaron a la interrupción del tratamiento.

Más del 93% de los pacientes de ambos brazos de tratamiento tuvieron al menos un efecto adverso emergente del tratamiento (TEAE, treatment-emergent adverse event, por sus siglas en inglés). Los TEAE se definen como eventos adversos que ocurrieron o empeoraron en severidad desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio y los TEAE relacionados con el tratamiento fueron aquellos que el investigador consideró al menos posiblemente relacionados con el fármaco del estudio cegado.

El porcentaje de pacientes con al menos un TEAE fue del 96,8% en el grupo apalutamida+TPA vs. 96,6% con placebo+TPA, los TEAE relacionados con el tratamiento fueron del 60,1% en el grupo apalutamida+TPA vs. 41,6% con placebo+TPA. Se notificaron TEAE de grado 3-4 en el 42,2% de los pacientes del brazo de apalutamida + TPA y en el 40,8% de los pacientes en el brazo placebo + TPA, TEAE de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 12,6% con apalutamida+TPA y 5,9% con placebo+TPA, TEAE graves en el 19,8% y 20,3%, respectivamente, TEAE graves relacionados con el tratamiento en el 1,9% y 0,8% respectivamente. Los TEAE que llevaron a suspender el tratamiento ocurrieron en el 8% con apalutamida+TPA vs. 5,31% con placebo+TPA, de los que en un 3,2% y en un 0,8%, respectivamente, estuvieron relacionados con el tratamiento.

Los TEAE más frecuentes que se observaron con apalutamida+TPA vs. placebo+TPA en el estudio TITAN fueron: erupción cutánea (TEAE: 27% vs. 8,5%, TEAE grado 3-4: 6,3% vs. 0,6%; TEAE graves: 0,4% vs. 0%, TEAE que llevaron a suspender el tratamiento: 1,5% vs. 0,2%, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 7,4% vs. 0,8%, y TEAE que llevaron a reducir la dosis: 4,8% vs. 0,6%), sofocos (TEAE: 23% vs. 16%, TEAE grado 3-4 y TEAE graves: 0% en ambos brazos; TEAE que llevaron a suspender el tratamiento: 0,2% vs. 0%, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 0,2% en cada brazo y TEAE que llevaron a reducir la dosis: 0,2% vs. 0%), fatiga (TEAE: 20% vs. 17%, TEAE grado 3-4: 1,5% vs. 1,16%; TEAE graves: 0% vs. 0,4%, TEAE que llevaron a suspender el tratamiento: 0,8% vs. 0%, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 1,1% vs. 0,4%, y TEAE que llevaron a reducir la dosis: 0,4% vs. 0%), dolor espalda (TEAE: 17% vs. 19%, TEAE grado 3-4: 2,3% vs. 2,7%; TEAE graves: 0,4% vs. 1,1%, TEAE que llevaron a suspender el tratamiento: 0% en cada brazo, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 0,6% vs. 0%, y TEAE que llevaron a reducir la dosis: 0% en cada brazo), hipertensión (TEAE: 18% vs. 16%, TEAE grado 3-4: 8,4% vs. 9,1%; TEAE graves: 0,4% vs. 0%, TEAE que llevaron a suspender el tratamiento: 0% en cada brazo, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 1,1% en cada brazo, y TEAE que llevaron a reducir la dosis: 0,2% en cada brazo), artralgia (TEAE: 17% vs. 15%, TEAE grado 3-4: 0,4% vs. 0,9%; TEAE graves: 0,2% vs. 0%, TEAE que llevaron a suspender el tratamiento: 0% en cada brazo, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 0,4% vs. 0,2%, y TEAE que llevaron a reducir la dosis: 0% en cada brazo) y aumento de peso (TEAE: 10% vs. 8,5%, TEAE grado 3-4: 1,1% vs. 1,9%; no hubo TEAE graves, ni suspensión del tratamiento ni reducciones de dosis por TEAE, TEAE que llevaron a interrupción de la dosis: 0% vs. 0,2%). Los TEAE de grado 3 o 4 notificados con mayor frecuencia ($\geq 3\%$ de los pacientes en cualquier brazo) fueron hipertensión, erupción cutánea (término agrupado) y anemia.

En el estudio se produjo la muerte en el 3,4% de los pacientes en tratamiento con apalutamida+TPA y en el 4,4% con placebo+TPA, y en un 1,9% en el brazo de apalutamida+TPA vs. 3% en el brazo placebo+TPA fueron por EA aunque ninguna estuvo relacionada con el tratamiento y un 1,5% en el brazo de apalutamida+TPA vs. 1,3% en el brazo placebo+TPA fallecieron por progresión de la enfermedad.

Los trastornos cardíacos (incluidos los términos agrupados de insuficiencia cardíaca, arritmia y cardiopatía isquémica) fueron los EA que con más frecuencia causaron la muerte (0,8% en el brazo de apalutamida+TPA y 0,6% en el brazo placebo+TPA).

Los TEAE graves se dieron en una proporción similar (19,8% con apalutamida y 20,3% con placebo) y los más frecuentes en el brazo de apalutamida+TPA vs. placebo+TPA fueron: fractura (1,5% vs. 0,9%), neumonía (1,3% vs. 0,6%), hematuria (1,3% vs. 0,6%), retención urinaria (0,8% vs. 1,5%), compresión de la médula espinal (0,2% vs. 1,1%) y dolor de espalda (0,4% vs. 1,1%). Los TEAE graves relacionados con el tratamiento se informaron en el 1,9% y 0,8% en los brazos de apalutamida y placebo, respectivamente.

Los TEAE de especial interés fueron más frecuentes en el brazo de apalutamida+TPA que en el brazo placebo+TPA (38% vs. 16,7%), siendo los más frecuentes para apalutamida+TPA vs. placebo+TPA erupción cutánea (27,1% vs. 8,5%), caídas (7,4% vs. 7%), fracturas (6,3% vs. 4,3%), hipotiroidismo (6,5% vs. 1,1%) y convulsiones (0,6% vs. 0,4%). No se notificaron casos de necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson. La erupción cutánea ocurrió principalmente en los primeros meses de tratamiento y se trató con esteroides o antihistamínicos. Hubo mayor frecuencia de EA cardíacos en el brazo de apalutamida + TPA que en el brazo de placebo + TPA (8,8% vs. 5,9%), arritmias (4% vs. 3,2%), cardiopatía isquémica (4,4% vs. 1,5%), y similar insuficiencia cardíaca (1,7% vs. 1,9%). En este subgrupo de pacientes que desarrollaron eventos adversos cardíacos, la hipertensión, hipercolesterolemia e hiperglucemia se informaron en el 30%, 13% y 4% de los pacientes del brazo de apalutamida + TPA, respectivamente, mientras que no se informaron en el brazo de placebo + TPA. El hipotiroidismo fue más frecuente en el brazo de apalutamida + TPA que en el brazo placebo+TPA.

Para los parámetros hematológicos, la anemia de grado 3 fue el EA más frecuente (0,8% de apalutamida frente a 3,0% de placebo), y la disminución de neutrófilos el EA de grado 4, que ocurrió en 3 pacientes tratados con apalutamida (0,6%). En cuanto a los parámetros bioquímicos, los EA de cualquier grado más frecuentes fueron: aumento de fosfatasa alcalina (ALP) (38% apalutamida vs. 51% placebo); aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (20% apalutamida vs. 35% placebo); aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (18% apalutamida vs. 36% placebo) y los EA de grado 3-4 más frecuentes fueron: aumento de ALP (3,9% apalutamida vs. 8,6% placebo); hipercalemia (2,7% apalutamida vs. 1,9% placebo); hipertrigliceridemia (2,6% apalutamida vs. 2,5% placebo); hiponatremia (2,3% apalutamida vs. 3,6% placebo). Cuatro pacientes presentaron hepatotoxicidad grave inducida por fármacos (un paciente en el brazo de apalutamida y 3 en el brazo placebo).

Se informaron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 2,2% de los pacientes del brazo de apalutamida vs. 1,0% en el brazo de placebo, la incidencia ajustada a la exposición fue 1,7 vs. 0,9 eventos por 100 pacientes-año. Los trastornos cerebrovasculares más frecuentes fueron: trastorno cerebrovascular hemorrágico (0,4% apalutamida y 0,6% en el brazo placebo) y déficits cognitivos (2,7% apalutamida y 1,5% placebo, y la incidencia ajustada por exposición fue de 2,0 vs. 1,2 eventos por 100 pacientes-año).

Se notificó un segundo cáncer primario en el 4,0% de los pacientes en el brazo de apalutamida + ADT y en el 2,8% de los pacientes en el brazo de placebo + ADT, principalmente carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas. No se informaron neoplasias hematológicas.

En general, se observaron mayores incidencias de TEAE en sujetos con edad avanzada, que también fue observada en los estudios previos con apalutamida. En general, la incidencia de TEAE, TEAE de grado 3-4 y TEAE graves fue mayor en pacientes ≥ 75 años en

comparación con ≤ 65 años y 65 a 74 años. Se observó una tendencia similar para los pacientes con una puntuación de ECOG inicial de 1 en comparación con los pacientes con una puntuación de ECOG de 0.

Un 8,0% de pacientes del brazo apalutamida+TPA frente a un 5,3% del brazo placebo+TPA suspendieron el tratamiento por TEAE. Los TEAE más frecuentes que llevaron a suspender el tratamiento ($> 1\%$ de los pacientes en cualquier brazo) fueron: erupción cutánea (término agrupado) (1,5% apalutamida+TPA y 0,2% placebo+TPA); fatiga (0,8% apalutamida+TPA y 0% placebo+TPA) e hipertensión (1,1% en ambos brazos).

Los TEAE que llevaron a la modificación de la dosis (reducción o interrupción) fueron del 23% con apalutamida+TPA y del 13% con placebo+TPA. La erupción cutánea (como término agrupado) fue el TEAE más común que llevó a modificar la dosis de apalutamida (4,8% reducción de la dosis y 7,4% interrupción de dosis).

El perfil de seguridad de apalutamida en combinación con TPA es consistente con la toxicidad ya descrita para la población con cáncer de próstata, aunque hubo mayor incidencia de muerte en el estudio TITAN en población metastásica (3,4% con apalutamida y 4,4% con placebo) en comparación con la población no metastásica del estudio SPARTAN (1,6% con apalutamida y 0,5% en el brazo de control).

DISCUSIÓN

Durante décadas, el estándar de tratamiento en pacientes con CPHSm ha sido la TPA (16). La TPA consigue respuestas en hasta el 95% de los pacientes, pero no es curativa y la enfermedad progresa en la mayoría de los casos (16). La supervivencia global de los pacientes con CPHSm se ha incrementado notablemente en los últimos años gracias a la secuencia de las diferentes opciones terapéuticas que han demostrado beneficio. Numerosos ensayos controlados aleatorizados han evaluado, o están evaluando, la adición de otros fármacos a la TPA, pero no se dispone de biomarcadores predictivos ni de comparaciones directas entre las diferentes opciones terapéuticas.

Los resultados del estudio TITAN de fase III, aleatorizado (1:1) doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con CPHSm muestran que añadir apalutamida a la TPA, mejora la SLPr y la SG respecto a la TPA sola (9). El comparador del estudio fue placebo, con la evidencia disponible actualmente, no se considera el más adecuado. Aunque en el momento del inicio del estudio, los datos de eficacia de docetaxel o abiraterona eran discordantes o no estaban publicados. También se podría haber utilizado acetato de abiraterona+prednisona como comparador en pacientes de alto riesgo. Con respecto a las terapias posteriores, el 54,1% de los pacientes en el grupo de apalutamida y el 72,7% en el grupo de placebo recibieron terapia posterior para el CP (radioterapia, cirugía y/o tratamiento sistémico, terapia hormonal y quimioterapia). La proporción de pacientes que recibieron terapia hormonal o quimioterapia posterior fue similar en ambos brazos de tratamiento. Sólo un 10,7% de los pacientes del estudio TITAN recibieron docetaxel previo (11% en el brazo de apalutamida + TPA y 10,4% en el brazo de placebo + TPA), a pesar de que la mayoría de los pacientes del estudio podría considerarse aptos para recibir docetaxel (64,3% con ECOG de 0 y 62,7% con enfermedad de alto volumen). Entre los pacientes que recibieron tratamiento previo con docetaxel, hubo una mayor proporción de pacientes en el brazo de apalutamida+TPA con características de pronóstico negativo, como mayor puntuación ECOG (ECOG 1: 35% vs. 27%) y presencia de enfermedad visceral (16% vs. 11%), una mediana de PSA más alta al inicio del estudio (0,93 ng/ml vs. 0,57 ng/ml), así como valores medios más altos de fosfatasa alcalina basal (120 U/l vs. 95 U/l). Sólo un 5,2% de los pacientes recibieron TPA en el entorno de la enfermedad localizada. La principal razón para suspender el tratamiento fue la progresión de la enfermedad en ambos brazos de tratamiento (18,8% apalutamida vs. 43,1% placebo) y se

suspendió por EA en el 7,4% vs. 3,2% de los pacientes de los brazos de apalutamida y placebo, respectivamente, mientras que en un 1,5% vs. 2,5% se suspendió por la muerte de los pacientes, respectivamente.

La aleatorización se considera adecuada al estratificarse por Gleason y uso previo de docetaxel, además de la región geográfica, ya que se ha visto que son factores pronósticos importantes. De manera general, la población del ensayo estuvo equilibrada en ambos brazos de tratamiento en cuanto a las características basales de los pacientes incluidos.

Las desviaciones del protocolo del estudio TITAN (9) se registraron para el 9,3% de los pacientes, en su mayoría fueron desviaciones de los criterios de inclusión (6,5% en el brazo de apalutamida+TPA y 4,2% en el de placebo+TPA). El 94% de los pacientes mostraron una disminución en el PSA desde el inicio de la TPA hasta la primera dosis de apalutamida o placebo.

En el momento del corte de datos del análisis intermedio planificado del estudio TITAN (9), tras una mediana de seguimiento de 22 meses (200 eventos, 48,8% de los 410 eventos finales planificados), la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento (HR 0,67; IC 95%: 0,51-0,89; $p = 0,0053$). Aunque se alcanzó la significación estadística en la SG, el número de muertes fue $<50\%$ del total de eventos planificados y la mediana de seguimiento fue menor de lo previamente planeado (se esperaba un incremento de la mediana de SG de 44 meses en el brazo placebo+TPA frente a 59 meses en el brazo apalutamida+TPA), por lo que los datos disponibles para la SG no se consideran maduros. Y si bien se esperan datos actualizados de SG para junio de 2021 (cuando se hayan observado aproximadamente 410 eventos), será difícil estimar la magnitud del efecto de la SG en el análisis final debido a la apertura del estudio, al consecuente cruce de pacientes del brazo placebo al de apalutamida, así como al uso de otros tratamientos después de la progresión. A fecha de corte de datos del 4 de octubre de 2019, 202 pacientes del brazo placebo+TPA habían cruzado al brazo de apalutamida+TPA, aunque en el primer análisis intermedio ningún paciente del grupo de placebo había cruzado al grupo de apalutamida. También se observó un aumento estadísticamente significativo con apalutamida en la variable co-primaria SLPr (HR 0,48; IC 95%: 0,39-0,60; $p < 0,0001$). No se alcanzó la mediana de SLPr para el brazo de apalutamida+TPA y fue de 22,08 meses para el brazo de placebo+TPA. Los resultados del análisis de sensibilidad para la SLPr (por revisión central en el 60% de los pacientes) fueron consistentes con los resultados del análisis intermedio. En cuanto a los resultados en las variables secundarias, apalutamida+TPA retrasó significativamente el inicio de la quimioterapia citotóxica (HR 0,39; IC 95%: 0,27-0,56; $p < 0,0001$) y la mediana del tiempo hasta la quimioterapia no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento. La siguiente variable evaluada fue el tiempo hasta la progresión del dolor, pero no alcanzó la significación estadística, por lo que las otras variables secundarias no se probaron formalmente. Los resultados de la variable exploratoria SLP2 muestran que la TPA en combinación con apalutamida no tendrá a priori impacto negativo en las terapias posteriores. Los análisis de los PRO no revelaron diferencias entre los dos brazos de tratamiento.

El efecto del tratamiento fue consistente en la mayoría de los subgrupos evaluados para SG. Sin embargo, no hubo consistencia en pacientes que tenían otras metástasis no óseas (47% de la población), con HR 0,88 (IC95% 0,61-1,26) frente a los que sólo presentaban metástasis óseas, con HR 0,47 (IC95% 0,30-0,65). Tampoco fue consistente el subgrupo de pacientes con 10 metástasis óseas o menos, pero esta diferencia no se había observado en la SLPr. En general, se observó una mejora en la SLPr en todos los subgrupos, incluida la enfermedad de alto o bajo volumen, uso previo de docetaxel, edad (<65 , ≥ 65 o ≥ 75 años), PSA basal por encima de la mediana, y número de lesiones óseas (≤ 10 o > 10). La inconsistencia en pacientes con

lesiones extraóseas hace que el beneficio en este subgrupo pueda presentar incertidumbre *a priori*. El reducido número de pacientes con enfermedad visceral hace difícil la interpretación de los resultados en este subgrupo. Estos análisis están preespecificados. La diferencia aparentemente observada podría estar relacionada con el peor pronóstico de los pacientes con metástasis extraóseas, pero esto no condiciona *per se* un peor resultado con apalutamida, que además no se observó en otros estudios con enzalutamida (PREVAIL) en pacientes con enfermedad visceral (17), a pesar de presentar el mismo mecanismo de acción; por tanto, la plausibilidad biológica del hallazgo no está clara. Además, existe inconsistencia de la observación con la ausencia de diferencias para enzalutamida en la misma situación clínica (estudio ARCHES) (18). Por consiguiente, este hallazgo carece de fiabilidad para ser aplicado a la práctica clínica y podría ser atribuible a la multiplicidad del análisis de doce conjuntos de subgrupos preespecificados. Precisamente los pacientes con metástasis extraóseas muestran peor pronóstico y no sería adecuada una restricción basada en una observación poco sólida; serían necesarios estudios adicionales para afirmar con fiabilidad la ausencia de beneficio. En cambio, sí es preciso tener en cuenta que los pacientes con enfermedad limitada a ganglios linfáticos o vísceras fueron excluidos del estudio.

En general, los resultados del estudio TITAN muestran un retraso clínicamente significativo de la progresión de la enfermedad que parece traducirse en un aumento de la SG, tanto en pacientes con enfermedad de bajo y alto volumen como en pacientes con CPHSm de alto y bajo riesgo. Los resultados de seguridad en el estudio TITAN están en general en línea con el perfil de seguridad conocido de apalutamida. Los TEAEs más frecuentes informados en el estudio TITAN ($\geq 15\%$ en ambos brazos) fueron erupción cutánea, fatiga, dolor de espalda, hipertensión, artralgia, sofoco y aumento de peso, que fueron mayoritariamente de grado 1 ó 2, en $\leq 1,5\%$ de llevaron a suspender el tratamiento y en $\leq 1,1\%$ fueron considerados TEAE graves. La erupción cutánea fue el TEAE de grado 3 ó 4 relacionado con el tratamiento mayormente informado y en un 7% de los casos llevó a suspender el tratamiento. A excepción del dolor de espalda, que no fue considerado relacionado con el tratamiento según el criterio del investigador, los demás TEAE fueron considerados relacionados con el tratamiento. Se generaron nuevas alertas de seguridad de cardiopatía isquémica, espasmos musculares, diarrea, disgeusia y dermatitis. La incidencia y gravedad de los EA fueron similares en los 2 brazos. Casi todos los pacientes presentaron al menos un TEAE (96,8% con apalutamida+TPA y 96,6% con placebo+TPA), los TEAE de grado 3-4 fueron similares en ambos brazos de tratamiento (42,2% apalutamida+TPA vs. 40,8% placebo+TPA). Una mayor proporción de pacientes suspendieron el tratamiento en el brazo de apalutamida+TPA que en el brazo placebo+TPA (8,5% vs. 5,3%). La dosis se modificó por TEAE en el 23,0% de los pacientes en el brazo de apalutamida y el 13,0% de los pacientes en el brazo de placebo. El total de muertes en el estudio fue del 3,4% y 4,4% en los brazos de apalutamida+TPA y placebo+TPA, respectivamente y lo fueron por TEAE en el 1,9% y 3% respectivamente. Los trastornos cardíacos (incluidos los términos agrupados de insuficiencia cardíaca, arritmia y cardiopatía isquémica) fueron los EA que con más frecuencia causaron la muerte (0,8% en el brazo de apalutamida+TPA y 0,6% en el brazo placebo+TPA). La incidencia de insuficiencia cardíaca y muertes debidas a eventos cardíacos fue similar en ambos brazos de tratamiento. Se debe continuar monitorizando los eventos de arritmias, insuficiencia cardíaca, muertes por eventos cardíacos, segundas neoplasias, déficit cognitivo, trastornos cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos, hiperhidrosis, piel seca, alopecia, sinusitis, epistaxis e hipercalemia. Apalutamida no está recomendado en pacientes con historial de convulsiones o metástasis cerebral. El perfil de seguridad de

apalutamida en combinación con TPA deberá actualizarse cuando se presenten los datos finales de SG del estudio TITAN.

Otras opciones de tratamiento en pacientes con CPHSm autorizadas son docetaxel en combinación con TPA y acetato de abiraterona con dosis baja de prednisona (AA-P) en combinación con TPA. Añadir acetato de abiraterona a la TPA en pacientes con CPHSm de reciente diagnóstico de alto riesgo se ha evaluado en dos estudios de fase III (LATITUDE y STAMPEDE brazo G) (19, 20). Los resultados del estudio LATITUDE (14) de fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en pacientes con CP metastásico y factores de alto riesgo, de reciente diagnóstico (en los últimos 3 meses) y sin tratamiento hormonal previo, mostraron que añadir acetato de abiraterona más prednisona (AA-P) a la TPA mejora la SLPr y la SG respecto a la TPA sola. Se excluyeron del estudio pacientes tratados previamente con quimioterapia, radioterapia o cirugía para CP metastásico. Tras una mediana de seguimiento de 30,4 meses en un análisis intermedio planificado (406 eventos), la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de abiraterona+TPA y fue de 34,7 meses en el grupo placebo+TPA (HR 0,62; IC95%: 0,51-0,76; $p < 0,001$), estos resultados de SG son aún inmaduros. La tasa de SG a los 3 años fue del 66% en el grupo de AA-P y del 49% en el grupo de placebo. En el momento del análisis intermedio, la mediana de SLPr fue de 33,0 meses en el grupo AA-P y de 14,8 meses en el grupo placebo (239 eventos frente a 354 eventos) y HR de 0,47 (IC 95%: 0,39-0,55; $p < 0,001$). Aún no habiéndose alcanzado la mediana de SG en el grupo de abiraterona+TPA en el momento del análisis intermedio, los resultados muestran que abiraterona presenta un beneficio clínico estadísticamente significativo frente al grupo con placebo+TPA. Al igual que ocurre con apalutamida en el estudio TITAN, será difícil estimar la magnitud del efecto sobre SG de abiraterona+TPA en el análisis final debido a la apertura del estudio, al consecuente cruce de pacientes del brazo placebo al brazo de abiraterona, así como al uso de otros tratamientos después de la progresión. La variable principal SLPr muestra claro beneficio para la rama AA-P y a diferencia de la SG no se encuentra sesgada por los diferentes tratamientos posteriores. En cuanto a las variables secundarias del estudio LATITUDE, tiempo hasta la progresión del dolor, tiempo para el siguiente tratamiento para el cáncer de próstata, tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y tiempo hasta la progresión del PSA, se obtuvieron mejores resultados en el grupo de abiraterona ($p < 0,001$ para todas las comparaciones), así como para la variable tiempo hasta la aparición de eventos relacionados con el esqueleto ($p = 0,009$). Los resultados de la variable exploratoria SLP2 muestran que la TPA en combinación con abiraterona no tendrá *a priori* impacto negativo en las terapias posteriores. El perfil de seguridad de abiraterona en el estudio LATITUDE fue el esperado y consistente con lo ya conocido (hipertensión arterial, retención de líquidos, hipopotasemia, edema periférico, cansancio, arritmias cardíacas y daño hepático con elevación de enzimas hepáticas), con tasas de hipertensión grado 3 e hipopotasemias más altas en el grupo de abiraterona (14).

El estudio STAMPEDE (19, 21) (estudio multirrama, multiestadio) pretendía probar si añadir tratamientos adicionales a la TPA mejoraba la SG en primera línea de CP. La población de pacientes era heterogénea, el 52% presentaban enfermedad metastásica, el 20% tuvieron ganglios positivos y un 28% presentó ganglios negativos o enfermedad no metastática. De aquellos con enfermedad metastásica, un 93,9% fueron de nuevo diagnóstico y un 6,1% habían recibido tratamiento previo (prostatectomía o radioterapia). La SG fue la variable principal del estudio. En total 1.917 pacientes con CPHS (52% metastásico) fueron aleatorizados para recibir TPA más AA-P (brazo G) o TPA solo hasta la progresión (19). La SG a 3 años fue superior para el tratamiento AA-P con un 83% de pacientes vivos vs. un 75% para la rama de TPA solo (HR: 0,63; IC 95%: 0,52-0,76; $p < 0,001$). Los resultados fueron similares

entre los pacientes con enfermedad metastásica y los pacientes con enfermedad no metastásica (HR 0,75 y 0,61, respectivamente). La supervivencia libre de fallo (SLF), definida como tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes aspectos: fallo bioquímico (definido como un aumento en el PSA del 50% por encima del nadir dentro de las 24 semanas y por encima de 4 ng/ml, y confirmado por nueva prueba o tratamiento); progresión local, en ganglios linfáticos o en metástasis a distancia; evento relacionado con el esqueleto; o muerte por CP, también aumentó significativamente en el brazo AA-P. La tasa de supervivencia sin fallo a los 3 años fue del 75% en el grupo de abiraterona+TPA y del 45% en el grupo con TPA solo (mediana de SLF de 43,9 meses en el grupo apalutamida+TPA y de 30,0 meses en el grupo de TPA solo, HR 0,29; IC 95%: 0,25-0,34; $p < 0,001$). Se observó mejoría en la SLF tanto en pacientes con enfermedad metastásica como en pacientes sin enfermedad metastásica. El análisis retrospectivo de subgrupos de la SG en 901 pacientes con enfermedad metastásica incluidos en la cohorte G del estudio STAMPEDE no reveló ninguna interacción entre los subgrupos después de la estratificación de acuerdo con el riesgo de los pacientes (criterios LATITUDE) o el volumen de la enfermedad (criterios CHAARTED); sin embargo, el número de pacientes de bajo riesgo a tratar para observar el beneficio de SG fue cuatro veces mayor en comparación con el de alto riesgo (22). Los EA de grado 3-5 ocurrieron en el 47% de los pacientes en el grupo de abiraterona+TPA (con nueve EA de grado 5) y en el 33% de los pacientes en el grupo de TPA solo (con tres EA de grado 5).

Actualmente, la mayoría de las guías de práctica clínica como las de la Asociación Europea de Urología (EAU) (23), el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (24) y la European Society for Medical Oncology (ESMO) (8) y National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (25), recomiendan como tratamiento estándar la TPA en combinación con docetaxel para hombres con CPHSm que son candidatos para la quimioterapia, particularmente aquellos con una carga metastásica alta. La EAU, NCCN y ESMO también proponen el tratamiento TPA combinado con acetato de abiraterona más prednisona o apalutamida o enzalutamida, si bien enzalutamida, por el momento no tiene indicación autorizada por la EMA en este contexto, para pacientes cuya primera presentación sea enfermedad M1 y que sean aptos para recibirlo.

Docetaxel 75 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos ha sido aprobado en combinación con TPA, con o sin prednisona o prednisolona, para el tratamiento de pacientes con CPHSm (13, 26) de acuerdo con los resultados de tres estudios de fase III (GETUG-AFU15, CHAARTED y STAMPEDE). Los estudios CHAARTED y STAMPEDE pusieron de manifiesto un beneficio significativo de docetaxel en SG, con medianas de SG en el rango de 50-60 meses en comparación con las medianas de alrededor de 32-45 meses si se trata sólo con TPA (10). Las toxicidades más frecuentes asociadas con docetaxel son la mielosupresión (incluida la neutropenia febril), la fatiga, la alopecia, la neuropatía y el edema periférico.

En el estudio GETUG-AFU15, primer ensayo de docetaxel en CPHSm (27), 385 pacientes fueron aleatorizados para recibir TPA más docetaxel (75 mg/m² por vía intravenosa cada tres semanas hasta nueve ciclos) o TPA solo. La SG a 3 años fue el criterio de valoración principal. Los pacientes en el grupo de docetaxel+TPA mostraron mejor supervivencia libre de progresión por PSA que aquellos aleatorizados a TPA sola (mediana de 22,9 vs. 12,9 meses, HR 0,72; IC 95%: 0,57-0,91; $p = 0,0052$ evaluado según PWG1 de 1999, y HR 0,70; IC 95%: 0,56-0,88; $p = 0,002$ evaluado según PWG2 de 2007) y mejor SLP (mediana de 23,5 vs. 15,4 meses, HR 0,75; IC 95%: 0,59-0,94; $p = 0,0147$) (13). Sin embargo, estos beneficios no se tradujeron en una mejor SG (HR 1,01; IC 95%: 0,75-1,36, $p = 0,9$) con un seguimiento de 49,9 meses (28). En 2016 se publicó una actualización

de los datos de supervivencia del estudio, que mostró 16 meses más de SG con docetaxel+TPA (mediana 62 vs. 49 meses), después de un seguimiento de aproximadamente 7 años (84 meses), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0,88, IC 95%: 0,68-1,14) (29). Aunque el volumen de la enfermedad metastásica no fue un factor de estratificación en el ensayo GETUG-AFU15, más del 75% de los pacientes fueron de bajo volumen, los análisis post hoc en el seguimiento a 84 meses sugirieron que podría existir interacción entre el volumen de la enfermedad y el beneficio de docetaxel (HR 0,78 en pacientes con alto volumen y HR 1,02 en pacientes con bajo volumen) (29). Cuatro muertes potencialmente relacionadas con el tratamiento y 72 EA graves ocurrieron en el brazo de docetaxel+TPA (28).

En el estudio CHAARTED (26, 30), 790 pacientes con CPHSm y sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir TPA o el mismo tratamiento hormonal combinado con seis ciclos de docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 21 días. La variable principal del estudio fue la SG. La media de edad de los pacientes fue de 63 años y la mayoría (99%) tenían un ECOG 0-1. Más de dos tercios de los pacientes tenían tumores con un Gleason 8-10 y el 65% presentaban enfermedad de alto volumen, definida por la presencia de 4 ó más lesiones metastásicas óseas localizándose al menos una de ellas fuera de la pelvis o de la columna vertebral o presencia de metástasis viscerales. Este estudio mostró que la combinación de docetaxel con TPA se asocia con un incremento de 13,6 meses en la mediana de SG (57,6 vs. 44 meses, HR 0,61, IC 95%: 0,47-0,80; $p = 0,0003$) estadísticamente significativo, después de un seguimiento de 28,9 meses. La mediana de SLP fue de 20,2 meses con docetaxel más TPA y de 11,7 meses con TPA sola (HR 0,61; IC 95%: 0,51-0,72; $p < 0,001$). La tasa de PSA < 0,2 ng/ml a los 12 meses fue del 27,7% con docetaxel más TPA vs. 16,8% con TPA solo ($p < 0,001$). El estudio CHAARTED se diseñó para determinar diferencias asociadas al tratamiento en función del volumen de la enfermedad y por ello, los pacientes fueron estratificados en función al volumen de la enfermedad (alto volumen vs. bajo volumen). En el análisis de subgrupos se muestra inconsistencia de los resultados según la carga tumoral: los pacientes con enfermedad de alto volumen ($n = 513$) mostraron mayor beneficio en SG (51,2 vs. 34,4 meses, HR 0,63; IC 95%: 0,50-0,79; $p < 0,001$), mientras que este no se confirmaba en pacientes enfermedad de bajo volumen ($n = 277$) (mediana de 64 meses vs. no alcanzada, HR 1,04, IC 95%: 0,70-1,55; $p = 0,86$) (14, 31), docetaxel no muestra beneficio clínico en pacientes con bajo volumen. En un informe posterior con una mediana de seguimiento de 54 meses, la SG aumentó significativamente para el global de los pacientes (mediana de 57,6 vs. 47,2 meses, HR 0,72; IC 95%: 0,59-0,89, $p = 0,0018$) (14). Entre los EA, en el grupo docetaxel y TPA, hubo un 6,2% neutropenia febril grado 3 o 4, 2,3% infección con neutropenia grado 3 o 4 y 0,5% de neuropatía sensorial y motora grado 3. El tratamiento con docetaxel fue bien tolerado, aunque cabe destacar que la población fue más joven que en los estudios de docetaxel en enfermedad resistente a la castración y que solo se administraron seis ciclos de tratamiento.

Si bien la toxicidad de la terapia citotóxica con docetaxel y las incertidumbres de su impacto en supervivencia (29,31) en pacientes con bajo volumen tumoral han llevado a que su uso sea menos común en estos pacientes, la valoración de los subgrupos, que presentan inconsistencia entre estudios, tiene una fiabilidad reducida como para considerar que los pacientes con bajo volumen no obtienen beneficio (8,23). Por otra parte, las dudas no se presentan en la variable de tiempo hasta desarrollo de CPRC.

Aunque las puntuaciones de la calidad de vida para los pacientes en el grupo de tratamiento con docetaxel+TPA fueron más bajas que en el grupo de tratamiento solo con TPA al inicio de los estudios

CHAARTED y GETUG-AFU15, a los 12 meses no hubo diferencias sustanciales entre los dos grupos de tratamiento.

El estudio STAMPEDE (13, 19, 21, 26) aleatorizado multicéntrico, multibrazo y multietapa (MAMS) con un diseño de fase II/III adaptativo, evaluó si la adición de varios tratamientos en el momento del inicio de la TPA mejora la SG para pacientes de CPHS de alto riesgo, localmente avanzado o metastásico (incluyó pacientes con metástasis y sin metástasis). Se incluyeron 1.776 pacientes varones asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con TPA más docetaxel (75 mg/m² cada tres semanas durante seis ciclos) o sólo TPA. La pauta de tratamiento de docetaxel se administró en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día de forma continua. El 61% tenía enfermedad metastásica, 724 fueron aleatorizados a recibir docetaxel en combinación TPA y 362 a TPA sola. En la cohorte de 593 pacientes tratados con TPA+docetaxel (brazo C), después de una mediana de seguimiento de 42 meses la combinación de docetaxel con TPA aumentó la mediana de SG en 10 meses (81 vs. 71 meses, HR: 0,78; IC 95%: 0,66-0,93; $p=0,006$) en comparación con TPA sola (n=1.184 pacientes), así como la SLF (mediana de 37 vs. 20 meses, tasa a cinco años 38% vs. 31%, HR 0,61; IC 95%: 0,53-0,70; $p<0,001$) (21, 26). El beneficio de SG parece ser mayor en pacientes con CP metastásico (mediana de SG de 62 vs. 43 meses, HR: 0,76; IC del 95%: 0,62-0,92; $p=0,005$). La mediana del tiempo hasta el fracaso del PSA, la SLP, el tiempo hasta el primer SRE y las muertes relacionadas con el CP también mejoraron con el tratamiento con docetaxel+TPA en el estudio STAMPEDE. La toxicidad de grado ≥ 3 aumentó significativamente en los pacientes que recibieron docetaxel en comparación con los tratados con TPA sola (52% vs. 32%).

En el análisis actualizado del estudio STAMPEDE (13) tras un seguimiento de 6,5 años, tras 719 muertes (66%) con 494 eventos (68%) en el brazo de TPA y 225 eventos (62%) en el brazo de docetaxel+TPA, la HR de SG fue de 0,81; IC 95%: 0,69-0,95; $p=0,009$. La mediana de SG en el brazo de docetaxel+TPA fue 58,8 meses, en comparación con 43,2 meses en el brazo TPA sola. El análisis actualizado, mostró un efecto de tratamiento constante independientemente de la carga de metástasis, proporcionando información adicional para iniciar tratamiento con docetaxel+TPA en pacientes M1 que pueden recibir quimioterapia.

En general, los análisis actualizados de los estudios CHAARTED y STAMPEDE, con datos más maduros, confirmaron los análisis primarios y demostraron un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo para los pacientes tratados con docetaxel+TPA en comparación con TPA sola (13).

A diferencia de los ensayos CHAARTED y LATITUDE, los pacientes incluidos en el estudio TITAN podían haber recibido docetaxel y comenzado hasta en los 6 meses previos una terapia de privación androgénica y se incluyeron pacientes con enfermedad de alto y bajo volumen.

La única comparación hasta el momento de abiraterona+TPA vs. docetaxel+TPA es la de los pacientes incluidos en el estudio STAMPEDE en las ramas de docetaxel y abiraterona. Se trata de un estudio que ha ido añadiendo ramas de tratamiento al protocolo a lo largo del tiempo, sin preespecificar una comparación de docetaxel frente a abiraterona. La rama de abiraterona fue añadida posteriormente. En un análisis *post hoc* de docetaxel vs. abiraterona, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de tratamiento en cuanto a SG (HR 1,16; IC95%: 0,82 - 1,65). Sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de abiraterona en la SLP (HR 0,65; IC95%: 0,48-0,88). Hay que tener en cuenta que, a diferencia de la indicación aprobada de abiraterona, el estudio STAMPEDE no incluía selectivamente pacientes de alto riesgo. En relación al perfil de seguridad observado con ambos fármacos en el estudio STAMPEDE,

entre los EA relacionados con docetaxel y que limitan su uso, se encuentran la mielosupresión (incluida neutropenia febril), fatiga, cansancio, alopecia, diarrea, neuropatía, edema periférico, distrofia ungueal, mucositis, retención de líquidos (aparentemente vinculados a la dosis total administrada y duración del tratamiento), trastornos gastrointestinales y estomatitis, mientras que con la combinación de abiraterona y TPA destacan los eventos cardiovasculares, hepáticos, músculo esqueléticos, hipertensión, edema periférico e hipocalcemia. De manera general la tolerabilidad de la combinación de TPA con abiraterona se puede considerar mejor que la presentada con docetaxel, si bien los EA de docetaxel son normalmente predecibles y tratables. Se debe tener en cuenta que el tratamiento con abiraterona es continuo hasta la progresión o aparición de toxicidad inaceptable, mientras que con docetaxel son 6 ciclos de tratamiento.

El momento de la presentación metastásica afecta el pronóstico de los pacientes (32, 33) y los pacientes con recurrencia metastásica después del tratamiento radical, se espera que muestren mejores resultados que aquellos con enfermedad metastásica de novo, que no estuvieron representados adecuadamente en la mayoría de los estudios de fase III en el entorno del CPHSm.

En la mayoría de los ensayos de pacientes con CPHSm, la enfermedad metastásica se evaluó mediante tomografía computarizada (TC) y gammagrafía ósea. Entre las limitaciones de las comparaciones de estudios hay que comentar que las distintas técnicas de imagen tienen diferentes sensibilidades, y los pacientes metastásicos con tomografía por emisión de positrones (PET) pueden no serlo por TC o exploración ósea, lo que dificulta la comparación entre los estudios.

A pesar de que se han llevado a cabo varios ensayos de fase III controlados, aleatorizados y de alta calidad en este contexto, por el momento no se dispone de comparaciones directas entre las diferentes estrategias terapéuticas para CPHSm. En términos de eficacia, la mejora general en la SG es bastante similar entre los diferentes ensayos de fase III y se ve afectada por la heterogeneidad de las poblaciones y por las características basales de los diferentes pacientes. El mecanismo de acción de los fármacos, la vía de administración, la duración del tratamiento, el impacto en la calidad de vida y el perfil de toxicidad son factores importantes a considerar al seleccionar una terapia para un paciente en particular, ya que son bastante diferentes entre las diversas estrategias. Los pacientes con recurrencia de enfermedad son los menos representados en los estudios analizados y no está definido el mejor tratamiento en este contexto. Respecto al perfil de toxicidad de las alternativas, docetaxel tiene una incidencia importante de supresión mieloide con potencial neutropenia, fatiga y neurotoxicidad; abiraterona se asocia con efectos secundarios asociados a los mineralocorticoides, que incluyen hipertensión, hipocalcemia y toxicidad hepática; y apalutamida se asocia con un mayor riesgo de erupción cutánea, prurito, sofocos, hipotiroidismo y fracturas. Se espera que los fármacos orales proporcionen una mejor aceptación y eviten las toxicidades de la quimioterapia, sin embargo, la quimioterapia con docetaxel tiene la ventaja de una menor duración del tratamiento. También es importante tener en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos, ya que los pacientes con CP reciben medicamentos para las comorbilidades concurrentes.

Al no disponer de comparaciones directas de apalutamida+TPA respecto a abiraterona+TPA o docetaxel+TPA, y que en sus respectivos estudios de fase III, no se pueden sacar conclusiones robustas acerca de la eficacia comparada entre apalutamida, abiraterona y docetaxel añadidos a la TPA, debido al diferente diseño de los estudios, diferente definición de las variables y las características de los pacientes. Con los datos disponibles hasta la fecha no se puede establecer diferencias relevantes en términos de eficacia entre las diferentes opciones terapéuticas. Los resultados del

estudio TITAN con apalutamida son aún inmaduros aunque parecen mostrar mayor beneficio en SG y SLPr en pacientes con CPHSm independientemente del volumen de la enfermedad y no se pueden sacar conclusiones firmes para los pacientes que previamente habían recibido tratamiento previo con docetaxel por el reducido tamaño de muestra.

Hay diversos estudios en marcha en CPHSm intentando integrar el tratamiento con TPA con apalutamida, abiraterona y docetaxel y nuevos fármacos antiandrogénicos, y también se está evaluando el papel del tratamiento local del tumor primario en este contexto, así que es previsible que aumente la complejidad del abordaje terapéutico del CPHSm.

Entre los ensayos clínicos actualmente en curso, cabe mencionar el estudio multicéntrico de fase III PEACE1, aleatorizado 1:1:1:1 y abierto, que compara el beneficio clínico de la TPA +/- docetaxel, con o sin radioterapia local, con o sin AA-P, el estudio STAMPEDE que actualmente continúa reclutando pacientes, en el que uno de los grupos de tratamiento compara directamente abiraterona+TPA con docetaxel+TPA, el ensayo ARCHES (18, 34) de fase III, aleatorizado que compara la adición o no de enzalutamida 160 mg/día a la privación androgénica en pacientes con CP metastásico que acaban de iniciar tratamiento con privación androgénica en 1.150 hombres, el ensayo de fase III ENZAMET (35, 36) que evalúa la eficacia de la enzalutamida 160 mg/día añadida o no a antiandrogéno no esteroideo convencional en 1.125 pacientes con CPHSm, y el brazo J del ensayo STAMPEDE, que está investigando actualmente si la adición de enzalutamida más abiraterona a TPA mejora la SG sobre TPA sola (37).

En el análisis intermedio del estudio ARCHES (18, 34) (mediana de seguimiento de 14,4 meses), se cumplió el criterio de valoración primario de SLPr (HR: 0,39; IC 95%, 0,30 - 0,50); $p < 0,001$). El beneficio en SLPr fue consistente en todos los subgrupos especificados previamente, incluido el volumen de la enfermedad y la quimioterapia previa con docetaxel. También se observaron mejoras significativas en los objetivos secundarios, como el tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica, el tiempo hasta la progresión del PSA, la tasa de PSA indetectable y la tasa de respuesta objetiva, con datos de SG aún inmaduros. En el ensayo ENZAMET (35, 36) a diferencia del ensayo ARCHES, la variable principal de eficacia fue la SG y el 45% de los pacientes incluidos recibieron docetaxel previo. Después de una mediana de seguimiento de 33 meses, los pacientes tratados con enzalutamida más TPA mostraron una mayor SG en comparación con los tratados con antiandrogéno no esteroideo convencional más TPA (HR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,86; $p = 0,0016$), si bien estos resultados eran inmaduros. A los 3 años, el 79% y el 72% seguían vivos en los brazos experimental y de control, respectivamente. El volumen de la enfermedad fue un factor de estratificación en el estudio ENZAMET. Los análisis de subgrupos preespecificados sugirieron que el beneficio de enzalutamida fue menos claro en pacientes con enfermedad de alto volumen (HR 0,74; IC 95%: 0,55-1,01) y en aquellos que recibieron previamente docetaxel (HR 0,91; IC 95%: 0,62-1,35). Los EA graves dentro de los 30 días posteriores al tratamiento del estudio ocurrieron en el 42% y el 34% de los pacientes en los brazos experimental y de control, respectivamente (28).

En un metaanálisis en red (38) de 7 estudios aleatorizados se comparó docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida en combinación con TPA frente a la TPA sola en pacientes con CPHSm sin tratamiento previo, la combinación con TPA obtuvo mejores resultados en SG que la monoterapia con TPA (enzalutamida + TPA: HR 0,53 [IC 95%: 0,37-0,75]; apalutamida + TPA: HR 0,64 [IC 95%: 0,47-0,86]; abiraterona + TPA: HR 0,69 [IC 95%: 0,61-0,79]; docetaxel + TPA: HR 0,81 [IC 95%: 0,72-0,92]. No se identificaron diferencias significativas en la SG entre las diferentes terapias

combinadas. Enzalutamida parece tener una mejor SG en comparación con docetaxel en hombres con enfermedad de bajo volumen.

En otros estudios, también se observa que en supervivencia global no existen diferencias entre las alternativas disponibles, pero sí que existen diferencias en términos de progresión y en el perfil de seguridad, que son favorables a los nuevos tratamientos hormonales (abiraterona, enzalutamida y apalutamida) frente a docetaxel (39).

Los resultados del estudio TITAN muestran un beneficio clínico de apalutamida+TPA frente a TPA basado en una mejora estadística y clínicamente significativa de la SLPr, mejora de la SG (aunque aún son resultados inmaduros), un perfil de toxicidad manejable sin perjuicio de la calidad de vida y la necesidad de opciones de tratamiento menos tóxicas en esta población de pacientes (40). Por todo ello, y considerando que los datos disponibles no permiten concluir acerca de la mejor secuencia de tratamiento, en la elección entre la combinación de apalutamida + TPA, docetaxel+TPA o abiraterona + TPA en pacientes con CPHSm de alto riesgo, se deberán considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad propios de cada alternativa y los diferentes regímenes posológicos. Además, hay que tener en cuenta las posibles interacciones entre los medicamentos, ya que los pacientes de cáncer de próstata a menudo son pacientes polimedicados y toman diferentes fármacos para comorbilidades concurrentes.

CONCLUSIÓN

En pacientes con CPHSm, apalutamida en combinación con la terapia de privación de andrógenos frente a la monoterapia con privación de andrógenos ha obtenido un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión radiológica (variable co-primaria) en un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego (HR 0,48; IC 95%: 0,39-0,60; $p < 0,0001$). No se alcanzó la mediana de SLPr para el brazo de apalutamida y TPA y fue de 22,08 meses para el brazo placebo y TPA. Para la SG (variable co-primaria) los datos son inmaduros y no se alcanzaron las medianas en ninguno de los dos brazos (HR 0,67; IC 95%: 0,51-0,89; $p = 0,0053$, tras una mediana de seguimiento de 22 meses), aunque los resultados fueron estadísticamente significativos y a favor de la combinación de apalutamida con TPA frente a la TPA sola. Aunque los resultados de SG son inmaduros y se espera una actualización de éstos, será difícil estimar la magnitud del efecto de la SG con mayor seguimiento, debido al desenmascaramiento del estudio, y el consecuente cruce de pacientes del brazo placebo al brazo de apalutamida, así como al uso de otros tratamientos después de la progresión. Debido al número limitado de pacientes que recibieron apalutamida después de docetaxel (11%), no se pueden sacar conclusiones robustas de la estrategia secuencial. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados independientemente del volumen o el riesgo de la enfermedad, excepto en el grupo de pacientes con metástasis extraóseas en el que se observa interacción, pero a falta de información en esta situación clínica para enzalutamida, estos datos no tienen una fiabilidad suficiente para hacer una recomendación al respecto.

El perfil de seguridad de apalutamida en combinación con la TPA en pacientes con CPHSm, está en línea con lo ya conocido (erupción cutánea, fatiga, caídas, fracturas, convulsiones, hipotiroidismo, trastornos cardíacos, artralgias, aumento de peso y anemia) y con nuevas alertas de seguridad (cardiopatía isquémica, espasmos musculares, dolor de espalda, diarrea, sofocos, hipertensión, disgeusia y dermatitis). Hubo mayor proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento con apalutamida y TPA que con TPA sola (8,5% vs. 5,3%, respectivamente). Se deben monitorizar de forma exhaustiva los eventos de arritmias, insuficiencia cardíaca, muertes por eventos cardíacos, segundas neoplasias, déficit cognitivo, trastornos

cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos, hiperhidrosis, piel seca, alopecia, sinusitis, epistaxis e hipercalemia.

En esta indicación disponemos de docetaxel, abiraterona (en pacientes de alto riesgo) y apalutamida. Son necesarios más estudios para despejar algunas incertidumbres sobre el uso de apalutamida en pacientes con afectación extraósea. Si bien existe controversia sobre el uso de docetaxel en pacientes con bajo volumen, por el momento, la inconsistencia de los análisis por subgrupos disponibles y la baja fiabilidad, no permite su aplicabilidad en el posicionamiento de este fármaco, ni descartar su eficacia en pacientes con bajo volumen. No existen comparaciones directas y la comparación indirecta no ajustada se ve afectada por el diseño diferente de los estudios, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y las características de los pacientes, por lo que con los resultados disponibles no es posible establecer si hay o no diferencias de eficacia entre ellos, mientras que la seguridad/tolerabilidad de docetaxel es inferior. La selección a nivel clínico debería considerar la toxicidad/tolerabilidad, factores pronósticos de la enfermedad, y otras características de los pacientes como la edad/fragilidad o la presencia de enfermedad cardiovascular, así como la duración del tratamiento e interacciones medicamentosas.

Para ser candidatos al tratamiento con apalutamida, los pacientes deben presentar PS (ECOG) 0-1 no presentar metástasis cerebrales ni metástasis ganglionares o viscerales en ausencia de afectación ósea, ni haber recibido terapia previa con abiraterona o enzalutamida. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de cardiopatía isquémica y se debe optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes o la dislipemia, según el estándar de atención. Los pacientes con enfermedad limitada a ganglios linfáticos o vísceras fueron excluidos del estudio.

El beneficio del tratamiento debe balancearse con los posibles riesgos del mismo, especialmente en pacientes frágiles complejos (de edad avanzada y con alta carga de comorbilidades), así como en pacientes con alteración de la función hepática y renal. En pacientes con antecedentes relevantes de patología cardiovascular, convulsiones o hipertensión significativa y no controlada, no se considera aconsejable.

El tratamiento con apalutamida puede mantenerse hasta progresión radiológica o clínica de la enfermedad (lo que suceda antes), intolerancia o toxicidad inaceptable. Con los datos de evidencia disponibles, los pacientes ya tratados con TPA, podrán ser candidatos a recibir apalutamida si llevan en tratamiento con TPA un periodo no superior a 6 meses, si bien, el beneficio de apalutamida respecto a las terapias disponibles en este contexto (abiraterona y docetaxel) no se conoce.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

No existe de momento ningún biomarcador predictivo de eficacia para poder optimizar el tratamiento.

NOTA: este IPT, que es el último adoptado, recoge las conclusiones más actualizadas para el posicionamiento de los distintos medicamentos en CPHSm.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Erleada® (apalutamida) para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPSHm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TPA) en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.

El GCPT considera que la valoración de la susceptibilidad o no para recibir docetaxel exige una evaluación clínica del paciente que debe ser realizada por el oncólogo médico, o contar con su participación en un entorno multidisciplinar. A título orientativo, las características clínicas fundamentales para que un paciente no sea susceptible de recibir docetaxel serían:

- *Edad mayor de 75 años, por la menor eliminación y la mayor probabilidad de reacciones adversas (41,42).*
- *Pacientes ancianos con valoración geriátrica oncológica G8 de 14 puntos o menos y evaluación geriátrica de fragilidad que desaconseje el uso de quimioterapia citotóxica (43,44).*
- *Presencia de contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm³ o insuficiencia hepática grave (26).*
- *PS 2 o mayor (30).*
- *Presencia de comorbilidades que desaconsejen el uso de docetaxel, tales como problemas de coagulación, trombocitopenia < 100.000 plaquetas/mm³ enfermedad cardíaca activa en los últimos 6 meses (angina, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca sintomática), neuropatía periférica de grado 2 o superior, aclaramiento de creatinina (30).*

Enzalutamida, apalutamida y darolutamida no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos.

En aquellos pacientes candidatos a recibir apalutamida, la elección de tratamiento frente a las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Globocan 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Información disponible en: <http://gco.iarc.fr>. (Acceso marzo 2020)
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.(Acceso marzo 2020).
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 1 de febrero de 2018;20(2):201-11
4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012 Dec;110.
5. Duran I et al. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. Clin Transl Oncol. 2014 Mar;16(3):322-9.
6. Oraá Taberero N et al. Eficacia de las intervenciones psicológicas en hombres con cáncer de próstata. Psicooncología. Vol. 10, Núm. 2-3, 2013, pp. 339-351.
7. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
8. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v69-v77. eUpdate – Cancer of the Prostate Treatment Recommendations Published 2 April 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate->

- cancer/eupdate-cancer-of-the-prostate-treatment-recommendations. [Acceso abril 2020].
9. European Public Assessment Report (EPAR) de Erleada® (apalutamida). Procedimiento: EMEA/H/C/004452/II/0001. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf[Acceso abril 2020]
 10. García de Paredes Esteban JC, Emilio Alegre del Rey EJ, Asensi Díez R. Docetaxel en el cáncer de próstata avanzado hormonosensible; Informe de evaluación GENESIS-SEFH. Farm Hosp 2017. Jul 1; 41(4): 550-558.
 11. Carballido Rodríguez J. Cáncer de próstata avanzado. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1998;22(2):33-43.
 12. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología 2010.
 13. European Public Assessment Report (EPAR) de Taxotere® (docetaxel). Procedimiento: EMEA/H/C/WS1550. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Acceso abril 2020].
 14. European Public Assessment Report (EPAR) de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf. (Acceso abril 2020).
 15. Ficha técnica de Erleada® (apalutamida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_es.pdf. [Acceso abril 2020].
 16. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL, Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R305–R315.
 17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371:424-433. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405095>.
 18. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2019. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.00799?url_ver=Z3.9.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
 19. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NO, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017;377:338-51.
 20. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019, 20, 686–700.
 21. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al, STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10024): 1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
 22. Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur. Urol*. 2019.
 23. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostatecancer>. (Acceso abril 2020).
 24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guideline for Prostate Cancer. Version 4.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline (NG 131). Mayo 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/chapter/Recommendations#metastatic-prostate-cancer>
 26. Ficha técnica de Taxotere® (docetaxel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_es.pdf. [Acceso abril 2020].
 27. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013, 14, 149-158.
 28. Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, Olmos D. Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers* 2019, 11 (9), 1355. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers11091355>
 29. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (TDA) plus docetaxel versus TDA alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016; 70: 256-62.
 30. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015, 373 (8): 737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
 31. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2018, 36, 1080–1087.
 32. Ryzewska HM. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;84:88-101.
 33. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur. Urol*. 2018, 73, 847-855.
 34. A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677896>.
 35. Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer (ENZAMET). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446405>.
 36. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line



- Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 121-131.
37. Attard G, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Aebbersold D, de Bono JS, et al. Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *Eur. Urol.* 2014, 66, 799-802.
 38. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019 Oct 31 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.004.
 39. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis (17) *J Urol.* 2020;203(4):751-759.
 40. Apalutamide (Erleada) for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Mayo 2020. Disponible en: <https://www.cadth.ca/apalutamide-erleada-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-details>
 41. Crombag MBS, Dorlo TPC, van der Pan E, van Straten A, Bergman AM, van Erp NP, Beijnen JH, Huitema ADR. Exposure to Docetaxel in the Elderly Patient Population: a Population Pharmacokinetic Study. *Pharm Res.* 2019 Nov 15;36(12):181. doi:10.1007/s11095
 42. Abdel-Rahman O. Efficacy and toxicity outcomes of elderly castrate-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel: a pooled analysis of 3 randomized studies. *Urol Oncol.* 2020 Apr;38(4):210-215. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.09.004. Epub 2019 Oct 1.
 43. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio R, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):288-300. doi: 10.1093/annonc/mdu210.
 44. 32. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 screening tool. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166-72



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)

Comunidad Autónoma de Galicia

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Asociación Española de Urología, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.