

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/19-2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®) en combinación con la terapia de privación androgénica (TPA) en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia urogenital con mayor incidencia entre los varones (1). Se trata de un proceso tumoral con una elevada tasa de supervivencia a los 5 años, próxima al 85% (2), debido en gran parte, a que la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, y únicamente un 5% de estos se realizan en fases metastásicas. Por tanto, para la mayoría de los pacientes se puede aplicar una terapia radical con intención curativa. A pesar de ello, no se debe obviar que hasta un 30% de los casos progresan a una forma sistémica de la enfermedad (3).

Se trata de un cáncer cuya incidencia estimada en España es de unos 35.000 casos/año y una mortalidad próxima a los 6.000 pacientes/año (4). Existe una correlación entre la edad y el CP. La mayoría de los diagnósticos son realizados en edades avanzadas, donde más del 90% de los casos son en pacientes mayores de 65 años (5).

El CP es una patología que, de manera genérica, puede clasificarse en dos grandes formas de la enfermedad: una inicial conocida como fase de hormonosensibilidad (HS) en la que hay una respuesta tumoral a la deprivación androgénica (depleción plasmática de testosterona), y una segunda fase, en la que a pesar de la ausencia de testosterona, la enfermedad sigue avanzado bien bioquímicamente o por la aparición de nuevas lesiones tumorales, fase de resistencia a la castración (6).

La afectación sistémica del CP suele ser a nivel óseo (65-85%), con una sintomatología acorde a la misma. Además, el CP hormonosensible metastásico (CPHSm), es una entidad neoplásica heterogénea, y como tal se observan supervivencias también dispares, entre 13 meses y 75 meses en función 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 (7).

El tratamiento base del CP avanzado se sustenta en la inhibición de la producción de testosterona mediante la supresión del eje andrógeno-receptor, mediante una terapia

de privación de andrógenos (TPA) definida como la castración quirúrgica por orquiectomía bilateral o castración médica con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). En este segundo caso 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).

A pesar de que el empleo de la TPA tiene una alta eficacia (estimada en el 80%), la duración de su respuesta es limitada, con una mediana de 18-36 meses.

A pesar de los múltiples estudios, no hay diferencia en SG entre orquiectomía o análogo respecto a añadir además un antiandrógeno. Pero, tal y como se ha citado anteriormente, la mayoría de los pacientes responden a esta deprivación androgénica con una respuesta tumoral y mejora de los síntomas (8) (9) durante un tiempo más o menos prolongado, entrando en la conocida como fase de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) (10).

En la actualidad, el tratamiento del CPHSm va más allá de la TPA sola. Dos estudios STAMPEDE (brazo C) y CHAARTED, 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 (11), aunque el estudio CHAARTED mostró que en los pacientes de bajo volumen tumoral, el docetaxel no mejoraba los resultados de la TPA sola. 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 (12).

Recientemente la apalutamida, basada en su estudio TITAN (13), ha obtenido la autorización para el tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de privación androgénica (TPA). Y la

enzalutamida ha obtenido la aprobación de la EMA para el mismo tipo de pacientes según los resultados de su estudio ARCHES (14). De tal forma que la apalutamida y la enzalutamida tienen indicación para los pacientes con CPHSm, junto con el docetaxel, independientemente del volumen tumoral, mientras que la abiraterona únicamente tiene indicación aprobada para pacientes de nuevo diagnóstico de alto riesgo tumoral.

ENZALUTAMIDA (XTANDI®) (15, 16)

La enzalutamida ha sido autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con terapia de privación androgénica (TPA) en hombres adultos.

La dosis recomendada de enzalutamida es de 160 mg (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Siempre que sea posible se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.

No es necesario el ajuste de la dosis en función de la edad del paciente, insuficiencia hepática ni renal.

Se trata de un fármaco que ha sido asociado a crisis epilépticas, así que en aquellos pacientes que en tratamiento desarrollen alguna crisis, la decisión de suspender el tratamiento ha de ser valorada por el equipo clínico responsable del paciente.

Farmacología

La enzalutamida es un antagonista de segunda generación del receptor androgénico (RA), que a diferencia de lo que sucede con los de primera generación, inhiben varios aspectos claves para la activación del mismo: la unión del andrógeno al RA, la translocación nuclear del RA activado y, por tanto, la unión del RA activado con el ADN que finalmente es quien induce la proliferación celular (17).

Enzalutamida es un fármaco que ha obtenido la autorización de la EMA, en combinación con TPA, para el tratamiento del CPRCm posterior a la quimioterapia, para el CPRCm previo a la quimioterapia, el CPRC no metastásico (M0) (18) y, más recientemente en primera línea en el CPHSm (19).

Eficacia

La autorización de enzalutamida en combinación con la TPA para el tratamiento de pacientes con CPHSm está basada en los resultados de eficacia mostrados por el ensayo clínico ARCHES (14) (estudio 9785-CL-0335): se trata de un estudio multinacional, fase III, aleatorizado, doble ciego comparado con placebo que evalúa la eficacia

y seguridad de la enzalutamida en combinación con TPA frente a placebo más TPA en pacientes con CPHSm.

La variable principal analizada en relación con la eficacia fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión de la enfermedad radiográfica (revisión central independiente) o muerte (por cualquier causa dentro de las 24 semanas posteriores a la interrupción del fármaco del estudio), lo que ocurriera primero. Las variables secundarias fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica (incluidas las terapias citotóxicas y hormonales), la tasa de PSA indetectable, la tasa de respuesta objetiva, el tiempo hasta el deterioro de los síntomas urinarios y la SG. Otras variables secundarias incluyeron el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, el tiempo hasta la resistencia a la castración, los resultados informados por el paciente (PRO), el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida (QoL) y el tiempo hasta la progresión del dolor. También fue evaluada la seguridad.

En el estudio ARCHES se aleatorizaron 1.150 pacientes (1:1) con CPHSm a recibir enzalutamida (160 mg) una vez al día con TPA (n=574) o placebo con TPA (n=576). Los pacientes fueron estratificados por el volumen de la enfermedad (bajo y alto) y la quimioterapia previa con docetaxel (0 ciclos, de uno a cinco ciclos o seis ciclos). La enfermedad de alto volumen se definió como la presencia de metástasis que afectaban a las vísceras o, en ausencia de lesiones viscerales, cuatro o más lesiones óseas, una o más de las cuales debía estar en una estructura ósea extra axial (localizaciones fuera de la columna vertebral y el hueso pélvico), según los criterios de CHARTED (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00309985) (20). El tratamiento continuó hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, la progresión radiográfica (confirmada por una revisión central independiente) o el inicio de un agente en investigación o una nueva terapia para el cáncer de próstata.

El 99,7% de pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio de igual forma en ambos grupos. Un total de 769 pacientes permanecían en el estudio en la fecha de cierre de los datos (437 [76,1%] en el grupo de enzalutamida más TPA y 332 [57,6%] en el grupo de placebo más TPA). Los pacientes que recibieron otra terapia antineoplásica sistémica tras enzalutamida o placebo fueron un 8% y un 23,1% respectivamente. Estos tratamientos fueron principalmente docetaxel (1,9% tras enzalutamida y 9% tras placebo), abiraterona (2,3% tras enzalutamida y 4,9% tras placebo), enzalutamida (0,7% y 4,9% respectivamente) y bicalutamida (2,4% y 2,6% respectivamente).

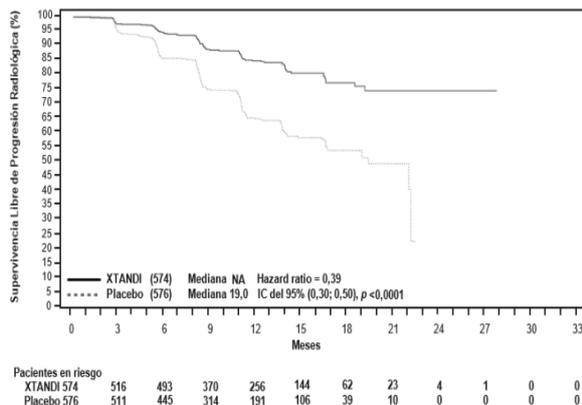
El tratamiento con enzalutamida más TPA demostró beneficio estadísticamente significativo en la variable principal, el riesgo de que un paciente experimentara un evento de SLPr en comparación con el tratamiento con placebo más TPA (HR=0,39; IC 95%: 0,30, 0,50; p<0,0001) (Tabla 1).

Tabla 1: Resumen de datos de eficacia de la variable principal SLPr; población pacientes CPHSm por intención de tratar (ARCHES) (14)

Variable	Enzalutamida + TPA (n=574)	Placebo + TPA (n=576)
Mediana de Tiempo de progresión radiológica (meses)	Nº eventos: 89 (15,5%)	Nº eventos: 198 (34,4%)
	No alcanzado (NA)	19,4 (16,6, NA)
	HR 0,39; IC 95%: 0,30, 0,50; P<0,0001	
Tasa sin evento Kaplan-Meier (KM) a 12 meses	84,45%	63,71%

Los datos de la SLPr fueron censurados para una mayor proporción de pacientes en el grupo de enzalutamida más TPA en comparación con el grupo de placebo más TPA (84,49% frente a 65,63%). En ambos grupos de tratamiento, la razón más frecuente para censurar los datos de la SLPr fue que no había evidencia de progresión radiográfica de la enfermedad en la fecha de corte de los datos (448/485 [92,37%] para el grupo de enzalutamida más TPA frente a 348/378 [92,06%] para el grupo de placebo más TPA) (14). (Figura 1).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de la SLPr; población pacientes CPHSm por intención de tratar (ARCHES) (15) (16)



El análisis de la eficacia (SLPr) por subgrupos mostró cómo esta se mantenía en todos ellos (Figura 2).

En la tabla 2 se muestran los resultados de eficacia para las variables secundarias planteadas.

Figura 2: Forest plot de SLPr; población pacientes CPHSm por intención de tratar (ARCHES) (14)

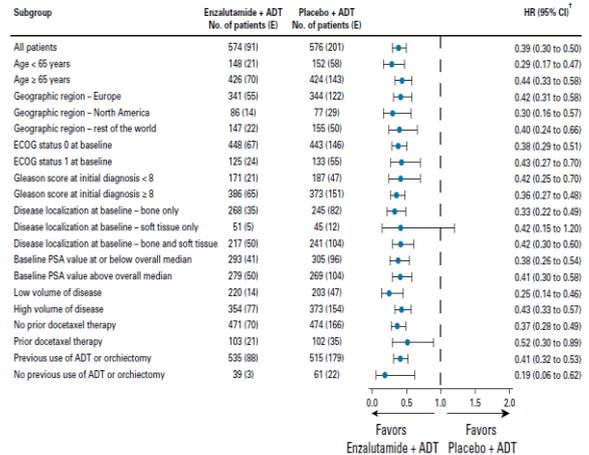


Tabla 2: Resumen de datos sobre las variables secundarias por intención de tratar (ARCHES) (14)

Variable	Enzalutamida + TPA (n=574)	Placebo + TPA (n=576)
Mediana de Tiempo de progresión PSA (meses)	Nº eventos: 45 (7,8%)	Nº eventos: 189 (32,8%)
	NA	NA (16,6, NA)
	HR 0,19; IC95%: 0,13-0,26 p<0,0001	
Tasa sin evento KM a 12 meses	91,20%	62,79%
Mediana de Tiempo hasta inicio de nueva terapia (meses)	Nº eventos: 46 (8,0%)	Nº eventos: 133 (23,1%)
	NA	NA (21,1, NA)
	HR 0,28; IC95%: 0,20-0,40 p<0,0001	
Tasa sin evento KM a 12 meses	94,09%	80,41%
Mediana de Tiempo hasta deterioro de sínt. urinarios (meses)	Nº eventos: 184 (32,1%)	Nº eventos: 201 (34,9%)
	NA (19,4, NA)	16,8 (14,1, NA)
	HR 0,88; IC95%: 0,72-1,08 p=0,2162	
Tasa sin evento KM a 12 meses	64,79%	61,67%
Mediana de supervivencia global (meses)	Nº eventos: 39 (8,8%)	Nº eventos: 45 (7,8%)
	NA	NA
	HR 0,81; IC95%: 0,53-1,25 p=0,3361	
Tasa sin evento KM a 12 meses	95,54%	93,90%
Mediana de Tiempo hasta deterioro de la calidad de vida (meses)	Nº eventos: 280 (48,8%)	Nº eventos: 274 (47,6%)
	11,3 (11,0-13,8)	11,1 (8,5-13,8)
	HR 0,96; IC95%: 0,81-1,14 p=0,6548	
Tasa sin evento KM a 12 meses	64,79%	61,67%

En el análisis final de la SG presentado recientemente en el congreso ESMO 2021 (21), el grupo de enzalutamida + TPA redujo el riesgo relativo de muerte en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo + TPA (HR=0,66; IC 95%: 0,53, 0,81; p=0,0001). La mediana del tiempo de supervivencia no se alcanzó en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Existe otro ensayo clínico que analiza la eficacia de enzalutamida junto con TPA en 1.125 pacientes con CPHSm, el estudio ENZAMET. En este ensayo fase III, aleatorizado, abierto, la variable principal fue la SG. Como variables secundarias se analizaron la SLP según PSA, la SLP clínica y los eventos adversos. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a enzalutamida 160 mg diarios por vía oral o a un antiandrógeno no esteroideo convencional - ANS- (bicalutamida, nilutamida o flutamida) por vía oral; todos los pacientes fueron tratados también con un análogo de la LHRH o con castración quirúrgica. Se permitió la administración concomitante de docetaxel con TPA en la versión 2 del protocolo como factor de estratificación antes de la aleatorización. La decisión de iniciar un tratamiento temprano con docetaxel se dejó en manos de los pacientes y sus médicos. Si se administró docetaxel, el régimen consistió en 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal, sin prednisona ni prednisolona, administrados cada 3 semanas durante un máximo de seis ciclos. Se permitieron hasta dos ciclos de docetaxel antes de la aleatorización.

El tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad intolerable.

La aleatorización se estratificó en función del volumen de la enfermedad (alto frente a bajo), el lugar del estudio, el tratamiento antirresortivo concomitante, las comorbilidades según la puntuación de la Evaluación de la Comorbilidad en Adultos [ACE-27] (0 a 1 frente a 2 a 3) y el uso concomitante de docetaxel. El alto volumen de enfermedad se definió como 4 ó más metástasis óseas, 1 de las cuales estaba fuera de la columna vertebral y la pelvis y/o metástasis viscerales. La afectación de los ganglios linfáticos de la invasión de la vejiga no se calificó como enfermedad visceral.

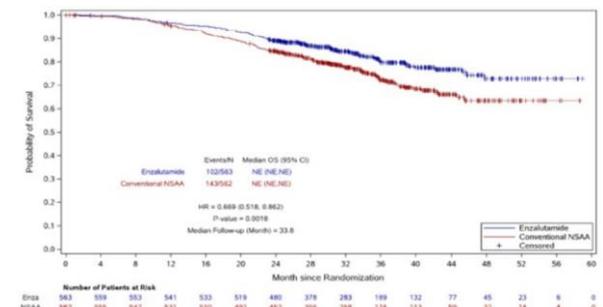
Para el análisis de la SG, se produjeron un total de 245 muertes e incluyeron 102 muertes (18,1%) en el grupo de enzalutamida más TPA y 143 muertes (25,4%) en el grupo de antiandrógenos no esteroideos (NSAA) más TPA. Se observó un beneficio estadísticamente significativo en la SG en los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con un NSAA convencional más TPA, con un HR de 0.67 (IC 95%: 0.52, 0.86; p=0.0018) (Tabla 3).

Tabla 3: Resumen de datos de eficacia de la variable principal SG; población pacientes CPHSm por intención de tratar (ENZAMET) (19)

Variable	Enzalutamida + TPA (n=563)	Convencional NSAA + TPA (n=562)
Mediana de Tiempo para la supervivencia global (meses)	Nº eventos: 102 (18,1%) NA	Nº eventos: 143 (25,4%) NA
	HR 0,67; IC95%: 0,52-0,86 p=0,0018	
Tasa sin evento KM a 12 meses	96,60%	95,70%

En este análisis intermedio, basado en una mediana de seguimiento de 33,8 meses, se superó el límite de detección de la eficacia. No hubo suficientes eventos de muerte en ninguno de los brazos para estimar la mediana de la SG. La supervivencia a los 36 meses fue del 79,7% en el grupo de enzalutamida más TPA frente al 72,4% en el grupo de NSAA más TPA (Figura 3).

Figura 3: Gráfica de Kaplan-Meier de la SG; población pacientes CPHSm por intención de tratar (ENZAMET) (16)



En cuanto a las variables secundarias, la SLP según PSA a los 3 años en el grupo de enzalutamida más TPA y en el grupo de NSAA más TPA fue del 67% y 37% respectivamente (HR= 0,39; IC 95%: 0,33 a 0,47; p <0,001) y para la SLP clínica a los 3 años, 68% y 41%, respectivamente (HR= 0,40; IC 95%: 0,33 a 0,49; p <0,001).

Seguridad

Los datos de seguridad de la enzalutamida en el tratamiento del CPHSm, vienen avalados por los descritos en los estudios ARCHES y ENZAMET. En el primer análisis del estudio ARCHES la mediana de la duración del tratamiento fue de 12,8 meses (0,2-26,6) en el grupo de enzalutamida más TPA y de 11,6 meses (0,2-24,6) en el grupo de placebo más TPA. Los EA de grado 3 o superior, los EA graves y los EA que condujeron a la interrupción del tratamiento se

notificaron en proporciones similares de pacientes en ambos grupos de tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4: Resumen de datos de toxicidad (ARCHES) (14)

Event	Enzalutamida Plus ADT (n = 572)		Placebo Plus ADT (n = 574)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
AEs leading to withdrawal of treatment	41 (7.2)		30 (5.2)	
Drug-related serious AEs	22 (3.8)		16 (2.8)	
AEs leading to death	14 (2.4)		10 (1.7)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
AEs	487 (85.1)	139 (24.3)	493 (85.9)	147 (25.6)
Serious AEs	104 (18.2)	84 (14.7)	112 (19.5)	90 (15.7)
Most common AEs, occurring in ≥ 5% of patients*				
Hot flash	155 (27.1)	2 (0.3)	128 (22.3)	0
Fatigue	112 (19.6)	5 (0.9)	88 (15.3)	6 (1.0)
Arthralgia	70 (12.2)	2 (0.3)	61 (10.6)	4 (0.7)
Back pain	43 (7.5)	5 (0.9)	62 (10.8)	3 (0.5)
Increased weight	35 (6.1)	2 (0.3)	44 (7.7)	1 (0.2)
Hypertension	46 (8.0)	19 (3.3)	32 (5.6)	10 (1.7)
Diarrhea	34 (5.9)	0	33 (5.7)	1 (0.2)
Edema, peripheral	29 (5.1)	1 (0.2)	38 (6.6)	1 (0.2)
Nausea	37 (6.5)	1 (0.2)	29 (5.1)	0
Asthenia	31 (5.4)	6 (1.0)	28 (4.9)	3 (0.5)
Constipation	28 (4.9)	0	31 (5.4)	0
Musculoskeletal pain	36 (6.3)	1 (0.2)	23 (4.0)	1 (0.2)
Dizziness	29 (5.1)	0	20 (3.5)	0

Tabla 4 (cont.): Resumen de datos de toxicidad (ARCHES) (14)

AEs of special interest	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
	Convulsion	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hypertension	49 (8.6)	19 (3.3)	36 (6.3)	12 (2.1)
Neutrophil count decreased	5 (0.9)	2 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.3)
Cognitive/memory impairment	26 (4.5)	4 (0.7)	12 (2.1)	0
Ischemic heart disease	10 (1.7)	3 (0.5)	8 (1.4)	6 (1.0)
Other selected cardiovascular events	13 (2.3)	6 (1.0)	9 (1.6)	5 (0.9)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0
Fatigue	138 (24.1)	10 (1.7)	112 (19.5)	9 (1.6)
Fall	21 (3.7)	2 (0.3)	15 (2.6)	1 (0.2)
Fractures	37 (6.5)	6 (1.0)	24 (4.2)	6 (1.0)
Loss of consciousness	9 (1.6)	6 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0
Musculoskeletal events	151 (26.4)	9 (1.6)	159 (27.7)	12 (2.1)
Severe cutaneous adverse reactions	0	0	1 (0.2)	0
Angioedema	7 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Rash	15 (2.6)	0	9 (1.6)	0
Second primary malignancies	11 (1.9)	9 (1.6)	11 (1.9)	7 (1.2)

Los EA más frecuentes fueron: sofocos, fatiga, artalgias, hipertensión, aumento de peso, náusea, astenia y dolor musculoesquelético.

No se produjeron EA inesperados; de los 14 EA (2,4%) que condujeron a la muerte en el grupo de enzalutamida más TPA y 10 (1,7%) en el grupo de placebo más TPA, ninguno fue evaluado por el investigador como relacionado con el tratamiento en el grupo de enzalutamida más TPA.

En relación con el estudio ENZAMET, los acontecimientos adversos durante el período de seguimiento fueron coherentes con los perfiles de seguridad conocidos del régimen del ensayo (Tabla 5).

Tabla 5: Resumen de datos de toxicidad (ENZAMET) (18)

Adverse Event	Enzalutamida (N = 563)	Standard Care (N = 558)
Any adverse event — no. of patients (%)*		
Grade 1	40 (7)	77 (14)
Grade 2	202 (36)	230 (41)
Grade 3	277 (49)	194 (35)
Grade 4	38 (7)	40 (7)
Grade 5	6 (1)	7 (1)
Serious adverse event		
No. of patients (%)	235 (42)	189 (34)
No. of events	385	297
Rate during treatment exposure (95% CI) — no./yr†	0.34 (0.29–0.40)	0.33 (0.28–0.39)
Adverse event leading to treatment discontinuation at any time — no. of patients		
	33	14
Grade 3 to 5 adverse event — no. of patients (%)‡		
Febrile neutropenia	37 (7)	32 (6)
Hypertension	43 (8)	25 (4)
Neutrophil count decreased	31 (6)	16 (3)
Fatigue	31 (6)	4 (1)
Syncope	20 (4)	6 (1)
Surgical or medical procedure	13 (2)	10 (2)
Anemia	4 (1)	5 (1)
Fall	6 (1)	2 (<1)
Thromboembolic event	4 (1)	4 (1)
Acute coronary syndrome	3 (1)	4 (1)
Myocardial infarction	5 (1)	2 (<1)
Chest pain from cardiac cause	3 (1)	2 (<1)
Stroke	1 (<1)	2 (<1)
Seizure§	2 (<1)	0
Delirium	0	1 (<1)

Durante los primeros 6 meses, la notificación de reacciones adversas grado 1 a 3 fue más frecuente en pacientes del grupo de enzalutamida que en el grupo de tratamiento estándar. El número de pacientes con neutropenia febril fue similar en los dos grupos de tratamiento (37 con enzalutamida y 32 con tratamiento estándar), y todos estos acontecimientos, excepto 2 (67 de 69), se produjeron durante el tratamiento inicial con docetaxel. Las convulsiones fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de enzalutamida (7 frente a 0). Seis pacientes interrumpieron el tratamiento con enzalutamida debido a las convulsiones. La fatiga de cualquier grado fue más común con enzalutamida que con el tratamiento estándar (465 pacientes y 363 pacientes, respectivamente). Se notificó fatiga de grado 2 (clínicamente significativa) en 142 pacientes (25%) del grupo de enzalutamida y en 80 (14%) del grupo de tratamiento estándar.

Se notificaron 385 acontecimientos adversos graves en 235 pacientes del grupo de enzalutamida y 297 en 189 pacientes del grupo de atención estándar.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (22) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que enzalutamida es un tratamiento no curativo para CPHSm. De acuerdo con la scorecard de ESMO para este fármaco, el nivel de beneficio clínico estimado es de 3 puntos (23), magnitud moderada.

Sin embargo, considerando los datos obtenidos en el estudio ENZAMET, donde el objetivo primario es la SG de

los pacientes, el nivel de beneficio clínico final estimado según la ESMO-MCBS sería de 4 puntos, magnitud sustancial. Aunque los datos de SG son inmaduros y no se ha alcanzado la mediana de SG en ninguno de los grupos, en el análisis intermedio que alcanza la significación estadística pre-especificada se observa una mejoría de la SG, por lo que se añade un punto a la puntuación inicial basada en los resultados de SLP.

DISCUSIÓN

Hasta hace poco tiempo el tratamiento establecido para el CPHSm era la TPA, que permitía lograr respuestas tumorales en la mayoría de los pacientes. A pesar de estos buenos resultados, es frecuente que en 12-18 meses la enfermedad se vuelva resistente a esta deprivación (24) y la enfermedad pase a una nueva fase conocida como CPRcm.

La incorporación, a la TPA, de nuevas moléculas a esta fase de hormono sensibilidad ha permitido que la supervivencia de los pacientes con CPHSm se haya incrementado notablemente en los últimos años, incluso se han identificado marcadores genéticos con valor predictivo y pronóstico como el HSD3B1 (25), CYP17A1 (26), AR-V7 (27), AKRIC3 (28). De lo que carecemos es de comparaciones directas entre las diferentes opciones terapéuticas que nos permitan un posicionamiento claro.

La combinación de enzalutamida más TPA para el tratamiento del CPHSm en comparación con TPA sola ha mostrado un beneficio sobre la SLPr, variable primaria del estudio ARCHES, fase III aleatorizado doble ciego: HR 0,39; IC 95%: 0,30-0,50; $p < 0,001$. En ninguno de los dos brazos se alcanzó la mediana.

Las variables secundarias como tiempo hasta la progresión de PSA y tiempo hasta el inicio de la nueva terapia también mostraron un beneficio clínico. Sin embargo, en la supervivencia global, tiempo hasta el deterioro de los síntomas urinarios y hasta el deterioro de la calidad de vida no se observaron diferencias en relación con el tratamiento exclusivo con TPA. Posiblemente la variable secundaria más relevante que no alcanzó significancia estadística sea la SG, sin embargo, en el estudio ENZAMET, estudio fase III multicéntrico, abierto, aleatorizado con 1.125 pacientes con CPHSm que inician una TPA de primera línea para el cáncer de próstata metastásico, logró mostrar mejoras en la SG (HR 0,67; IC95%: 0,52-0,86; $p = 0,0018$), lo que hace suponer que esa mejoría en la SLPr del estudio ARCHES acabe traducándose también en mejoras en la SG tal y como se muestra en el análisis final de la SG presentado recientemente por el Prof. N. Armstrong en el congreso ESMO 2021 (HR=0,66; IC 95%: 0,53, 0,81; $p = 0,0001$) (21). En el estudio ENZAMET cabe destacar que un 45% de los pacientes recibieron docetaxel concomitante.

El perfil de seguridad de la enzalutamida en combinación con la TPA en pacientes con CPHSm, es el conocido para este tratamiento en las otras indicaciones (sofocos, fatiga, artralgias, hipertensión, aumento de peso, náusea, astenia y dolor musculoesquelético), que no parecen comprometer el

uso de este fármaco. Aunque no es un acontecimiento adverso muy frecuente, sí cabe destacar que a los pacientes del grupo de enzalutamida, se les asocia mayor tasa de convulsiones (7 frente a 0) y que de estos, seis pacientes tuvieron que interrumpir la enzalutamida debido a las mismas. La fatiga de cualquier grado fue más común con enzalutamida que con el tratamiento estándar (465 pacientes y 363 pacientes, respectivamente) y se notificó fatiga de grado 2 (clínicamente significativa) en 142 pacientes (25%) del grupo de enzalutamida y en 80 (14%) del grupo de tratamiento estándar

Para el tratamiento del CPHSm disponemos de la indicación con abiraterona, docetaxel, apalutamida y enzalutamida.

1.- Abiraterona: disponemos de 2 estudios fase 3 que analizan su eficacia, en combinación con la TPA, para el tratamiento del CPHSm de reciente diagnóstico y alto riesgo tenemos: LATITUDE y STAMPEDE-G (29) (30).

Estudio LATITUDE (30) (fase III, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo) incluyó a pacientes de alto riesgo con CPHSm de reciente diagnóstico (en los últimos 3 meses) y mostró que agregar AA-P a la TPA mejora la SLPr y la SG respecto a la TPA sola. 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; $p < 0,001$). 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 (HR 0,47; IC 95%: 0,39-0,55; $p < 0,001$).

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 ($p = 0,009$). El perfil de seguridad de AA 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 (12).

El estudio STAMPEDE (30) (31) (estudio multirrama, multiestadio) pretendía probar si añadir tratamientos adicionales a la TPA mejoraba la SG en primera línea de CP. 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 (16). 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; $p < 0,001$). La supervivencia libre de fallo (SLF), 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.

2.- Docetaxel: disponemos de los estudios fase 3 CHAARTED y STAMPEDE-C.

Estudio CHAARTED (11) (32) 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 terceras partes 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), después de un seguimiento de 28,9 meses. La mediana de SLP fue de 20,2 vs 11,7 meses (HR 0,61; IC 95%: 0,51-0,72; p<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) Sin embargo, 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). De esta forma se identificó que el beneficio del docetaxel es sobre el grupo de pacientes con alto volumen (n = 513) 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 con 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) (20).

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.

Estudio STAMPEDE (11) (30) (31) 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. El 61% de los pacientes 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) (18) (33). 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 mayor en los pacientes que recibieron docetaxel en comparación con los tratados con TPA sola (52% vs. 32%).

3.- Apalutamida, estudio TITAN (13) donde los pacientes 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. En este estudio el 100% de los pacientes presentaban metástasis óseas como criterio de inclusión. 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 el estudio TITAN (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.

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 cardiacos, 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.

A modo de resumen podemos afirmar que la mejora en SG es similar entre las diferentes alternativas terapéuticas 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 a considerar para seleccionar una terapia. Los pacientes con recurrencia de enfermedad son los menos representados (salvo en el estudio ENZAMET que incluyó un 42% de pacientes recurrentes) en los estudios analizados y no está definido el mejor tratamiento en este contexto.

A priori, los fármacos orales evitan las toxicidades características de la quimioterapia, sin embargo, docetaxel tiene la ventaja de una menor duración de tratamiento. También es importante tener en cuenta la adherencia a estas terapias orales, así como las posibles interacciones entre medicamentos.

Por todo lo expuesto, no se puede concluir la mejor secuencia de tratamiento para los pacientes con CPHSm de alto riesgo, y por tanto, se deberán considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad propios de cada alternativa y los diferentes regímenes posológicos, así como la secuencia completa de tratamientos previstos para ser utilizados en la situación de CPRC.

Es importante destacar que, hasta la fecha, no se ha mostrado beneficio clínico sobre la secuenciación de estos tratamientos orales, de tal forma que si se decide tratar a un paciente con CPHSm con algunos de estos tres tratamientos (abiraterona, enzalutamida o apalutamida), en la progresión de la enfermedad, no deben emplearse ninguna de las otras alternativas.

CONCLUSIÓN

El uso de enzalutamida en combinación con TPA ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata hormono-sensible metastásico basado en los datos de eficacia y seguridad del estudio fase III ARCHES, y apoyado por los resultados en supervivencia global aportados por el estudio ENZAMET. El estudio ARCHES demostró un aumento significativo de la SLPr en comparación con el tratamiento con placebo más TPA (HR=0,39; IC 95%: 0,30, 0,50; p<0,0001) y el estudio ENZAMET una mejora en la supervivencia global (HR 0,67; IC95%: 0,52-0,86. p=0,0018). Esta mejora en supervivencia se observa también en el análisis final del ARCHES (HR=0,66; IC 95%: 0,53, 0,81; p=0,0001) presentado recientemente en el congreso ESMO 2021.

Desde el punto de vista de la seguridad, la enzalutamida en combinación con la TPA en pacientes con CPHSm, mostró unos efectos adversos comparables al de las otras indicaciones del fármaco (sofocos, fatiga, artralgias, hipertensión, aumento de peso, náusea, astenia y dolor musculoesquelético), por lo que parece tratarse de un tratamiento con un balance riesgo/beneficio favorable. Aunque no es un acontecimiento adverso muy frecuente representando un 1%, cabe destacar que, a los pacientes del grupo de enzalutamida, se les asocia una mayor tasa de convulsiones y estas suelen llevar a la interrupción del tratamiento.

La falta de estudios comparativos entre las diferentes alternativas terapéuticas para el paciente con CPHSm, no permite posicionar a ninguno de ellos como preferente, desde el punto de vista clínico. Existe controversia sobre el uso de docetaxel o nuevos agentes hormonales 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 estos fármacos. La elección terapéutica deberá considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad de cada alternativa, así como las diferencias en regímenes posológicos, interacciones farmacológicas y posibles dificultades de adherencia y la estrategia global de tratamiento, incluyendo las opciones terapéuticas para la situación de CPRC.

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 del docetaxel y la mayor probabilidad de reacciones adversas (34) (35), aunque no se trata de una contraindicación absoluta.
- Pacientes ancianos con valoración geriátrica oncológica G8 de 14 puntos o menos y evaluación geriátrica de fragilidad que desaconseje el uso de quimioterapia citotóxica (36) (37).
- Presencia de contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, recuento absoluto de neutrófilos < 1.500/mm³ o insuficiencia hepática grave (38).
- PS 2 o mayor (32).
- 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.

En los ensayos clínicos de enzalutamida (o apalutamida) se excluyeron pacientes con algunos de estos criterios y no se dispone de datos, por lo que a pesar de no ser candidatos a tratamiento con docetaxel, es necesario valorar la relación beneficio/riesgo del uso de enzalutamida (o apalutamida) en combinación con TPA.

Es importante destacar que, hasta la fecha, no se ha observado beneficio clínico con la secuenciación en CPHSm con abiraterona, enzalutamida o apalutamida en la progresión de la enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de XTANDI® (enzalutamida), en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TPA), en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.

La elección entre XTANDI® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Globocan 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>. (Acceso abril 2021)
2. 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
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 2012 Dec;110
4. 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 2021)
5. Casaluce F, Sgambato A, Maione P, Spagnuolo A, Gridelli C. Lung cancer, elderly and immune checkpoint inhibitors. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 13):S1474-S1481. doi:10.21037/jtd.2018.05.90
6. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. Int J Urol. 2018 Mar;25(3):220-231. doi: 10.1111/iju.13512. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266472; PMCID: PMC6053280
7. European Public Assessment Report (EPAR) de Erleada® (apalutamida). Procedimiento: EMEA/H/C/004452/II/0001. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf (Acceso abril 2021)
8. Carballido Rodríguez J. Cáncer de próstata avanzado. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1998;22(2):33-43
9. 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
10. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, et al. Bicalutamide mono- therapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an italian prostate cancer project study. J Clin Oncol. 1999;17(7):2027. doi:10.1200/JCO.1999.17.7.2027
11. European Public Assessment Report (EPAR) de Taxotere® (docetaxel). Procedimiento: EMEA/H/C/WS1550. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Acceso abril 2021)
12. European Public Assessment Report (EPAR) de Zytiga® (abiraterona). EMEA/H/C/002321/II/0047. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Acceso abril 2021).
13. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. 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. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905
15. Ficha técnica Xtandi® (enzalutamida). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf
16. European Public Assessment Report (EPAR) de Xtandi® (enzalutamida). EMEA/H/C/002639/II/0047/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science. 2009;324(5928):787-790. doi:10.1126/science.1168175
18. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536
19. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2019;381(2):121-131. doi:10.1056/NEJMoa1903835
20. 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 CHARTED Trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2018, 36, 1080-1087.
21. A.J. Armstrong, T.I., A.A. Azad, et al., LBA25 - Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346., 2021
22. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
23. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-231-1>
24. 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
25. Hearn JWD, AbuAli G, Reichard CA, Reddy CA, Magi-Galluzzi C, Chang KH, Carlson R, Rangel L, Reagan K, Davis BJ, Karnes RJ, Kohli M, Tindall D, Klein EA, Sharifi N. HSD3B1 and resistance to androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a retrospective, multicohort study. Lancet Oncol. 2016 Oct;17(10):1435-1444. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30227-3. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27575027; PMCID: PMC5135009
26. Binder M, Zhang BY, Hillman DW, Kohli R, Kohli T, Lee A, Kohli M. Common Genetic Variation in CYP17A1 and Response to Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Int J Mol Sci. 2016 Jul 9;17(7):1097. doi: 10.3390/ijms17071097. PMID: 27409606; PMCID: PMC4964473
27. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):1028-38. doi:

10.1056/NEJMoa1315815. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25184630; PMCID: PMC4201502

28. Miyazaki Y, Teramoto Y, Shibuya S, Goto T, Okasho K, Mizuno K, Uegaki M, Yoshikawa T, Akamatsu S, Kobayashi T, Ogawa O, Inoue T. Consecutive Prostate Cancer Specimens Revealed Increased Aldo-Keto Reductase Family 1 Member C3 Expression with Progression to Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Med.* 2019 May 1;8(5):601. doi: 10.3390/jcm8050601. PMID: 31052459; PMCID: PMC6571723

29. 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

30. 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

31. 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

32. 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

33. 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>

34. 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

35. 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

36. 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

37. 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

38. Ficha técnica de Taxotere® (docetaxel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/taxotere-epar-product-information_es.pdf (Acceso abril 2021)

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Fernando Gutiérrez Nicolás. Farmacéutico Adjunto. Jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Canarias (CHUC).

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de oncología digestiva, renal y próstata.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Urología, la Asociación Española Contra el Cáncer, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Asociación de Cáncer de Próstata han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.