

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de abiraterona (Zytiga®) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico.

IPT, 8/2020. V1

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2020[†]

El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones europeos, con alrededor de 417.000 nuevos diagnósticos al año (1). En España, en 2015, se estima que se diagnosticaron 33.370 nuevos casos de CP, aproximadamente el 22% de nuevos casos de cáncer (2). 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). Así, 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 (3). A éstos hay que sumar 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 un evento frecuente (su frecuencia 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 (4) que impactan de manera notable en la calidad de vida.

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 riesgo se debe evaluar la enfermedad metastásica (5).

Existe una correlación directa entre la incidencia de cáncer de próstata 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 alto antígeno prostático específico (PSA) en el momento del diagnóstico, alta puntuación de la escala de Gleason, aumento del volumen de enfermedad metastásica, presencia de síntomas óseos o presencia de metástasis viscerales (6).

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado pivota entorno a la anulación 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 hormonal (7).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018

Con respecto al tratamiento farmacológico, la terapia hormonal basada en la deprivación androgénica es desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata avanzado. Los fármacos más usados son los análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (leuprorelina, goserelina y triptorelina) y los antiandrogénicos (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 (8, 9). En la enfermedad localmente avanzada la terapia combinada con la radioterapia se asocia consistentemente con una mejora específica de la enfermedad y la supervivencia en general, en comparación con el tratamiento de modalidad única en estudios aleatorizados en fase III (10).

La combinación de radioterapia con la braquiterapia, con o sin terapia de deprivación de andrógenos (TDA) durante dos o tres años, es otra opción de tratamiento primario para pacientes de alto riesgo o localmente avanzados (7). Si bien, la duración óptima de la TDA en este entorno aún no está clara. La prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica sigue siendo una opción en aquellos pacientes de alto riesgo que puedan beneficiarse de la cirugía y en pacientes con enfermedad localmente avanzada seleccionados, sin fijación a órganos adyacentes (11).

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 cáncer de próstata produce importantes problemas psicosociales (12). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (13).

ABIRATERONA (ZYTIGA®)

La indicación de abiraterona con prednisona o prednisolona objeto de este informe es el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) en hombres adultos.

Abiraterona con prednisona o prednisolona también está autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de TDA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada y en el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

La dosis recomendada de abiraterona es de 1.000 mg (dos comprimidos de 500 mg) por vía oral en una sola dosis diaria, en ayunas, pues la toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona.

En el CPHSm, abiraterona se administra con 5 mg de prednisona o prednisolona al día y en CPRCm, con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

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.

Farmacología (14)

El acetato de abiraterona se convierte *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y

androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

Abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El PSA actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata que resulta de la activación de la vía de señalización del receptor de andrógenos. En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, frente al 10% de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50% respecto a los valores basales del PSA.

El acetato de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona es un tratamiento aprobado para el CPRcm que inhibe la producción de andrógenos (responsables del crecimiento del cáncer de próstata) en las tres fuentes que son importantes en el cáncer de próstata: los testículos, las glándulas suprarrenales y el propio tumor (14-16).

Eficacia (5, 14)

La eficacia de abiraterona con prednisona en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (agonistas LHRH o castración quirúrgica) en cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) se basa en el estudio 3011 (estudio LATITUDE).

El estudio 3011 es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, que compara acetato de abiraterona con bajas dosis de prednisona en combinación con terapia de privación de andrógenos (grupo AA-P) frente a terapia de privación de andrógenos (grupo placebo) en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico (en los últimos 3 meses) y con criterios de alto riesgo, se precisaba confirmación histológica y citológica de adenocarcinoma de próstata, sin diferenciación neuroendocrina o histología de células pequeñas y enfermedad metastásica a distancia documentada por gammagrafía ósea positiva o detección de lesiones metastásicas mediante tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM) en el momento del diagnóstico. Los pacientes debían presentar un estado funcional según la escala ECOG de 0, 1 o 2, función hematológica, hepática y renal adecuada.

Los criterios de alto riesgo se definieron por la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 factores asociados a un pronóstico desfavorable: (1) puntuación de Gleason ≥ 8 ; (2) presencia de 3 o más lesiones metastásicas en gammagrafía ósea; (3) presencia de metástasis viscerales (excepto enfermedad de ganglios linfáticos) medibles en el TAC o RM basado en los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1).

Se excluyeron del estudio pacientes tratados previamente con quimioterapia, radioterapia o cirugía para cáncer de próstata metastásico. Se permitió haber iniciado la TDA en los 3 meses previos a la aleatorización. También se excluyeron pacientes con

infección activa u otra afección médica que contraindicara el uso de prednisona, pacientes con hallazgos patológicos sugestivos de carcinoma de próstata de células pequeñas, pacientes con metástasis cerebrales conocidas, con hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA).

La aleatorización se estratificó por la presencia o ausencia de enfermedad visceral medible y estado funcional ECOG (0 o 1 vs. 2). Todos los pacientes que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA para alcanzar o mantener un nivel de testosterona en suero menor de 50 ng/dl (1,7 nmol/l). El primer análisis intermedio preplaneado fue tras un seguimiento de 30 meses y 406 fallecimientos y 593 progresiones radiológicas. Con una mediana de seguimiento de 30,4 meses los pacientes permanecieron en tratamiento 24 meses en el grupo de abiraterona y 14 meses en el grupo de placebo. Con los resultados de este análisis intermedio el comité independiente recomendó abrir el ciego y permitir el cruce de pacientes del grupo placebo a tratamiento con abiraterona

Se incluyeron un total de 1.199 pacientes, 597 en el brazo AA-P y 602 en el brazo placebo. El brazo AA-P recibió 1.000 mg de acetato de abiraterona y 5 mg prednisona una vez al día y terapia de privación de andrógenos (TDA). Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebos de abiraterona y de prednisona. El tratamiento se mantuvo hasta progresión documentada de la enfermedad, toxicidad o voluntad del paciente de dejarlo. El tratamiento se suspendió antes de que apareciera progresión radiológica si se observó progresión clínica de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 67 años, el 69,4% fueron caucásicos y 20,5% asiáticos. El estado funcional ECOG era de 0 ó 1 en el 96,5% de los pacientes, la puntuación Gleason ≥ 8 en el 97,6% y un 97,4% de los pacientes presentaban metástasis óseas. La mediana de nivel de PSA fue de 23,85 ng/ml.

En cuanto al tratamiento previo que recibieron los pacientes, los grupos estuvieron balanceados. El 93,6% de los pacientes en el brazo AA-P vs. 92,7% en el brazo placebo habían recibido tratamiento hormonal previo, 75,2% análogos de LHRH en el brazo AA-P vs. 74,8% en el brazo placebo y un 62,5% en el brazo AA-P recibieron antiandrógenos vs. 61,6% en el brazo placebo y a un 12,2% de los pacientes en el brazo AA-P vs. 11,8% en el brazo placebo se les realizó orquiectomía previa.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población con intención de tratar (ITT). Las co-variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el siguiente tratamiento para el CP, el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta la progresión del PSA según los criterios del PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group), el tiempo hasta aparición del siguiente evento relacionado con el esqueleto (EEO) definido como fractura clínica o patológica, compresión medular, necesidad de RT paliativa ósea o cirugía ósea y el tiempo hasta la progresión del dolor. La progresión del dolor se definió como un aumento de al menos 30% desde el inicio en el peor dolor en la versión abreviada del BPI (Brief Pain Inventory) en dos evaluaciones consecutivas realizadas con 4 semanas mínimo de diferencia. La progresión del dolor se definió como un aumento de al menos el 30% desde el inicio en la categoría de peor dolor de la versión abreviada del BPI (Brief Pain Inventory) en dos evaluaciones consecutivas realizadas con mínimo 4 semanas de diferencia. Las variables exploratorias del estudio fueron la tasa de respuesta PSA, la supervivencia libre de progresión después del tratamiento posterior (SLP2) y los resultados informados por los pacientes (PRO). Otras variables fueron el tiempo hasta la progresión sintomática, el tiempo hasta el inicio del tratamiento

crónico con opiáceos y la mejor respuesta global evaluada por los criterios RECIST 1.1.

Las medidas tumorales (TC o RM y gammagrafías óseas) se evaluaron en el cribado y luego cada 4 meses comenzando con el ciclo 5 de acuerdo con las recomendaciones de PCWG2. Los niveles de PSA fueron medidos al inicio, cada mes durante el primer año y cada 2 meses hasta el final del tratamiento.

Los resultados del primer análisis provisional de SG se presentan en la tabla 1 y la figura 1. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 30,4 meses.

Tabla 1: Supervivencia global - Análisis estratificado; Población por intención de tratar (estudio 3011)

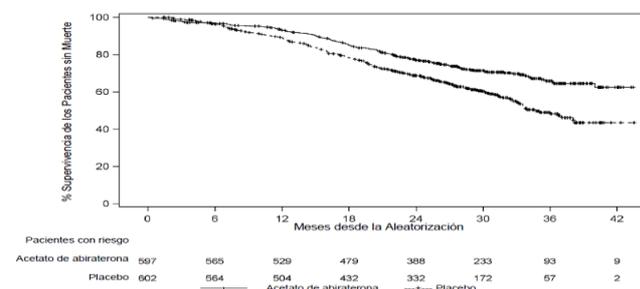
	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Censurados	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Supervivencia global (meses)		
Mediana (IC del 95%)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
Intervalo	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
Valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.

^a El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global; Población por intención de tratar (estudio 3011)



Se observó beneficio en SG estadísticamente significativo a favor del brazo AA-P, con una reducción del 38% del riesgo de muerte en comparación con placebo (HR = 0,621; IC del 95%: [0,509; 0,756]; p < 0,0001). 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 (HR 0,62; IC95%: [0,51, 0,76]; p < 0,001). La mediana de supervivencia no se alcanzó en el grupo AA-P y fue de 34,7 meses en el grupo placebo.

En vista de los resultados tras un seguimiento de más de dos años en el análisis intermedio planificado, el Comité independiente de monitorización (IDMC), recomendó la apertura del ciego del estudio y el cruce de pacientes del grupo placebo al brazo con abiraterona (AA-P).

La SLPr se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. Los resultados de SLPr se presentan en la tabla 2 y la figura 2.

Tabla 2: Supervivencia libre de progresión radiológica - Análisis estratificado; Población por intención de tratar (estudio PCR3011)

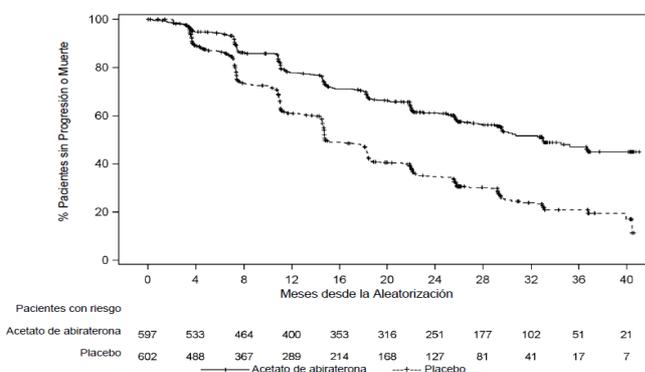
	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tiempo hasta el Acontecimiento (meses)		
Mediana (IC del 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Intervalo	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SLPr. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.

^a El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

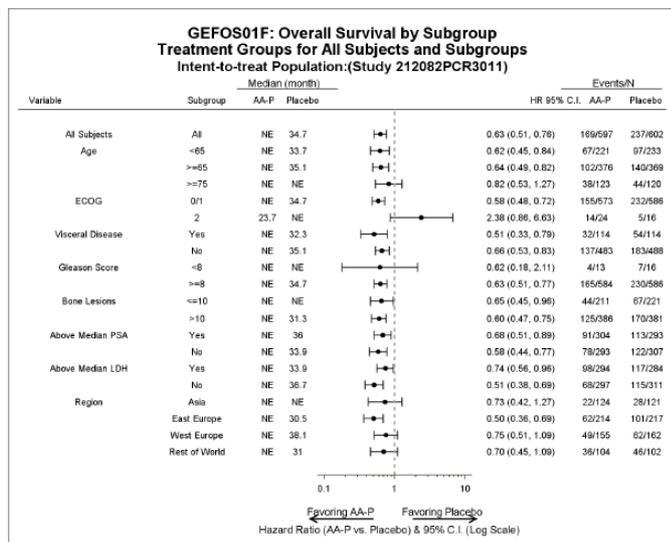
Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión radiológica; Población por intención de tratar (estudio PCR3011)



La SLPr fue significativamente mayor en el brazo AA-P (33 meses) respecto al brazo placebo (14,8 meses), con una diferencia de medianas de 18,2 meses y una reducción del riesgo de progresión radiográfica o muerte de un 53% en comparación con el brazo placebo, estadísticamente significativo (HR = 0,466, IC del 95%: [0,394, 0,550]; p < 0,0001). A los 24 meses la tasa libre de evento fue de 61,1% en el brazo AA-P y 34,7% en el placebo y a los 36 meses fue del 47,1% y 20,9% respectivamente.

Se realizó un análisis de subgrupos, donde se incluyeron los siguientes factores: edad (< 65, ≥ 65, ≥ 75 años), ECOG (0/1 vs. 2), índice de Gleason (< 8 vs. ≥ 8), número de lesiones óseas basales (≤ 10 vs. > 10), enfermedad visceral en la aleatorización (Sí vs. No), PSA inicial mayor que la mediana del valor basal (Sí vs. No), valor LDH mayor que la mediana del valor basal (Sí vs. No) y Región (Europa Oriental, Europa Occidental, Asia Pacífico, resto del mundo). Todos los subgrupos mostraron resultados de beneficio en SG consistentes con el global del estudio, excepto el subgrupo con ECOG de 2, en el que no se observó diferencia estadísticamente significativa en relación al subgrupo con ECOG 0/1 (figura 3). Además, se demostró un beneficio del tratamiento con acetato de abiraterona frente a placebo en todas las variables secundarias.

Figura 3: Estudio LATITUDE Supervivencia Global en los diferentes subgrupos (ITT)



Los resultados en las variables secundarias se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de las variables secundarias. Estudio 3011.

Variables	Brazo AA-P	Brazo Placebo
Mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia (meses)	NA	38,9
	HR = 0,443; IC95%: 0,349-0,561 p < 0,0001	
Mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento (meses)	NA	21,6
	HR = 0,415; IC95%: 0,346-0,497 p < 0,0001	
Mediana del tiempo hasta la progresión del dolor (meses)	NA	16,6
	HR = 0,695; IC 95%: 0,583 - 0,829 p < 0,0001	
Mediana del tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (EEO)	NA	NA
	HR = 0,703; IC 95%: 0,539 - 0,916 p = 0,0086	
Mediana del tiempo hasta la progresión del PSA basada en criterios PCWG2	33,2	7,4
	HR = 0,299; IC95%: 0,255 - 0,352 p < 0,0001	

NA= No alcanzada

Se inició quimioterapia en el 18,3% de los sujetos del grupo AA-P y en el 31,7% del placebo. La tasa libre de eventos a los 36 meses (es decir, porcentaje de sujetos para quienes no se requirió quimioterapia a los 3 años del inicio del tratamiento del estudio) fue de 75,3% para AA-P vs. 54% para placebo. Un 32% de sujetos en el grupo AA-P y un 53,5% en el grupo placebo recibieron una terapia posterior para cáncer de próstata (incluidas terapia hormonal, quimioterapia, cirugía y radiación).

La proporción de pacientes en los que se documentó la progresión del dolor en el grupo AA-P fue del 39% y del 48% en el grupo placebo. El porcentaje de sujetos sin progresión del dolor a los 3 años después del inicio del tratamiento del estudio fue del 55,5% para AA-P vs. 37,9% para placebo.

En cuanto a los resultados en las variables exploratorias, se observó una respuesta de PSA confirmada en el 91% de los sujetos en el grupo AA-P y en el 66,8% de los sujetos en el grupo placebo (HR = 1,362; p < 0,0001), el tiempo hasta la progresión del dolor con interferencia en la actividad (BPI-SF) mostró que el tratamiento con AA-P redujo significativamente el riesgo de progresión del dolor en un 33% en comparación con el tratamiento con placebo (HR = 0,671; IC95%: [0,561, 0,803]; p < 0,0001). La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor BPI-SF no se alcanzó en el grupo AA-P y fue de 18,4 meses en el grupo placebo.

La mediana del tiempo para recibir un tratamiento posterior no se alcanzó en el grupo AA-P y fue de 29,5 meses en el brazo placebo (HR = 0,365; IC95%: [0,294, 0,454]; p < 0,0001). La tasa libre de eventos a los 36 meses fue del 70,1% para AA-P y del 43,3% para placebo. Un 20,9% de los pacientes en el brazo AA-P vs. 40,9% en el brazo placebo recibieron tratamiento posterior, siendo el docetaxel el fármaco más frecuente (17,8% AA-P vs. 31,1% placebo), seguido de bicalutamida (7,7% AA-P vs. 14% placebo), enzalutamida (5% AA-P vs. 12,6% placebo) y acetato de abiraterona (1,7% AA-P vs. 8,6% placebo). Ningún sujeto recibió sipuleucel-T como terapia posterior. Para evaluar el resultado del tratamiento posterior al del estudio, se realizó un segundo análisis de SLP. La SLP2 se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión de la enfermedad durante el seguimiento después de la terapia posterior o hasta la muerte por cualquier causa. Entre los 164 (27,5%) sujetos en el grupo AA-P y 296 (49,2%) sujetos en el grupo placebo que recibieron terapia sistémica posterior, en 98/164 (59,8%) y 183/296 (61,8%) se documentó la SLP2, respectivamente. La mediana de SLP2 fue más prolongada en el brazo AA-P en comparación con el brazo placebo (27,8 vs. 23,9 meses), pero no alcanzó significación estadística (HR = 0,819; IC del 95% = [0,638; 1,051]; p = 0,1162), si bien, un número limitado de pacientes recibió tratamiento posterior en el brazo AA-P comparado con placebo (27,5% vs. 49,2%, respectivamente). La SLP2 se basó en la progresión evaluada por el investigador (progresión clínica/radiográfica/PSA), tras la primera terapia posterior, y esta progresión no se basó en un criterio definido por el protocolo.

Los PROs favorecieron al brazo AA-P.

Seguridad (5, 14)

Los datos del perfil de seguridad de abiraterona provienen de 5 estudios clínicos aleatorizados fase III, que incluyeron un total de 2.230 sujetos que al menos recibieron una dosis de abiraterona y fueron tratados con 1.000 mg de abiraterona una vez al día más 5 mg de prednisona/prednisolona una o dos veces al día. La mediana de duración del tratamiento con abiraterona fue de 24 meses en el estudio 3011, de 13,8 meses en los estudios COU-AA- 302 y ABI-PRO-3002 y de 7,4 meses en los estudios COU-AA-301 + ABI-PRO-3001. Todos los sujetos recibieron y mantuvieron un régimen estable de TDA. Los eventos adversos (EA) que se observaron en ≥ 10% de los pacientes con abiraterona fueron edema periférico (26%), hipotasemia (21%), hipertensión (16%), infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o elevación de la aspartato aminotransferasa (AST). Se observó hipertensión grados 3 y 4 en 4% y 2% de los pacientes, respectivamente. Otros EA importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica. Hubo más pacientes en el brazo de AA-P con EA grado 3 ó 4 (62,6% vs. 47,7%), EA graves (27,6% vs. 24,3%) y EA graves grado 3-4 (23,8% vs. 19,3%) que el brazo placebo.

En el estudio 3011, el porcentaje de pacientes con EA fue del 93,5% en el grupo AA-P vs. 92,5% con placebo, los EA relacionados con el tratamiento fueron del 56,3% en el grupo AA-P vs. 44,7% con placebo, EA grado 3 o 4 relacionados con el fármaco del 27,1% con AA-P y 11,1% con placebo, los EA graves

relacionados con el tratamiento 4,9% y 2% respectivamente. Los EA que condujeron al abandono del tratamiento fueron similares en los dos brazos de tratamiento (12,2% AA-P vs. 10,1% placebo), de los que un 3,5% en el brazo AA-P y un 1,8% en el brazo placebo estuvieron relacionados con el fármaco. La modificación o interrupción de dosis se produjo en el 32% de los pacientes en el grupo AA-P y en el 17% de los del grupo placebo.

El porcentaje de muertes asociadas a EA fue similar en ambos grupos (4,7% brazo AA-P vs. 4% brazo placebo), y en un 0,5% de los pacientes en ambos grupos estuvo relacionada con el tratamiento.

La mayoría de los sujetos del grupo AA-P en el estudio 3011 (91,8%) recibieron ≥ 6 ciclos y un 54,4% recibieron ≥ 24 ciclos. La mediana de duración del tratamiento fue 24 meses con AA-P frente a 14,3 meses con placebo. Los EA que ocurrieron con frecuencia $\geq 20\%$ fueron hipertensión (36,7% AA-P vs. 22,1% placebo), hipopotasemia (20,4% AA-P vs. 3,7% placebo) y dolor de espalda (18,4% AA-P vs. 20,4%). La incidencia de EA grado 3-4 fue mayor en el grupo AA-P en comparación con el placebo (62,6% vs. 47,7%), ocurriendo con mayor frecuencia los relacionados con el exceso de mineralocorticoides: hipertensión (20,3% vs. 10,0%) e hipopotasemia (10,4% vs. a 1,3%). Hubo hepatotoxicidad grado 3 o 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con AA-P.

Los EA relacionados con el exceso de mineralocorticoides ocurrieron en mayor medida en el grupo AA-P en el estudio 3011: hipertensión (38,5% AA-P vs. 23,9% placebo, siendo grado 3, 9,5% AA-P vs. 1,2% placebo), hipopotasemia (20,4% AA-P vs. 3,7% placebo) y retención urinaria/edema (12,4% AA-P vs. 11,3% placebo), edema periférico (9,4% vs. 8,8%). No se dieron casos de alveolitis alérgica. También los eventos cardíacos fueron más frecuentes el brazo AA-P que en el placebo (12,4% vs. 7,8% respectivamente); arritmias (6,7% vs. 3,3%), cardiopatía isquémica (3,2% vs. 1,2%), insuficiencia cardíaca (3,0% vs. 1,2%).

Los EA considerados de relevancia clínica fueron similares en ambos brazos (28,3% AA-P vs. 28,1% placebo). La anemia (9,2% AA-P vs. 14,3% placebo) y la diarrea (5% AA-P vs. 6,8% placebo) fueron más frecuentes en el brazo de placebo, mientras que la infección del tracto urinario (7,2% AA-P vs. 3,7% placebo) y la hematuria (4,5% AA-P vs. 3,2% placebo) fueron más frecuentes en el brazo AA-P.

El 57% vs. 81,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento en brazo AA-P y placebo respectivamente. La progresión de la enfermedad fue el principal motivo de interrupción (35% AA-P vs. 61,3% placebo). Un 8,2% de pacientes del grupo AA-P frente a un 5,1% del brazo del placebo abandonaron el tratamiento por EA.

Los EA que condujeron a la reducción de la dosis o la interrupción fue del 32,2% en AA-P y del 17,4% en el grupo placebo. Los EA más frecuentes que llevaron a la reducción o interrupción del tratamiento fueron hipopotasemia (8,2% vs. 0,7%), hipertensión (7% vs. 2,5%), aumento de AST (5,4% vs. 1,7%) y aumento de ALT (5,2% vs. 1,8%).

En general, se observaron mayores incidencias de EA en sujetos con edad avanzada, un peor estado funcional ECOG basal (ECOG 2), una hemoglobina basal más baja y una LDH basal más alta. Estos hallazgos también se observaron en los estudios previos con abiraterona.

El perfil de seguridad de abiraterona del estudio 3011 es consistente con el observado en los estudios previos, aunque hubo mayor incidencia en el estudio 3011 de hipertensión (36,7% estudio 3011, 11,8% COU-AA-301 y 20,2% COU-AA-302), hipopotasemia (20,4%, 19,2% y 14,9% respectivamente) y EA grado 3-4 relacionados con el fármaco (27,1%, 15,6% y 18,2% respectivamente).

El perfil de seguridad de abiraterona en combinación con prednisona y TDA se considera manejable para la mayoría de los pacientes, y es concordante con la toxicidad ya descrita para la población con cáncer de próstata, no habiéndose identificado nuevas reacciones adversas.

DISCUSIÓN

Durante décadas, el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico y hormonosensible (CPHSm) ha sido la terapia de privación de andrógenos (TDA) (17). La TDA consigue respuestas en hasta el 95% de los pacientes, pero no es curativa y la enfermedad progresa en prácticamente todos los casos (17). Numerosos ensayos controlados aleatorizados han evaluado, o están evaluando, la adición de otros fármacos a la TDA.

Los resultados del estudio 3011 fase III aleatorizado (estudio LATITUDE) (6) en pacientes con cáncer de próstata metastásico y factores de alto riesgo, de reciente diagnóstico y sin tratamiento hormonal previo, muestran que añadir acetato de abiraterona con prednisona a dosis bajas, a la TDA, y a diferencia de TDA sola, mejora la SLPr y la SG. 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+TDA y fue de 34,7 meses en el grupo placebo+TDA (HR = 0,62; IC95%: [0,51, 0,76]; $p < 0,001$). Se redujo el riesgo de muerte en un 38% y el riesgo de progresión radiológica de la enfermedad en un 53%. Aún no habiéndose alcanzado la mediana de SG en el grupo de abiraterona+TDA en el momento del análisis intermedio, los resultados muestran que abiraterona presenta un beneficio clínico estadísticamente significativo frente al grupo con placebo+TDA. Será difícil estimar la magnitud del efecto sobre SG 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.

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 esqueléticos óseos ($p = 0,009$). El número de pacientes con estado funcional ECOG 2 y de raza negra en el estudio es limitado como para poder sacar conclusiones en estos subgrupos (6). Los resultados de la variable exploratoria SLP2 muestran que la TDA 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 hipopotasemia más altas en el grupo de abiraterona (6). Otra posible opción de tratamiento en pacientes con CPHSm es la adición de docetaxel a la TDA.

La quimioterapia basada en docetaxel ha demostrado proporcionar un beneficio significativo en la SG cuando se combina con TDA en la enfermedad metastásica, 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 TDA (7). Aunque, en el momento de elaboración de este IPT docetaxel no tenía indicación aprobada en CPHSm en su ficha técnica (18) (a fecha de publicación sí), ya las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (versión 1. 2015) incluían la combinación de docetaxel y terapia hormonal como una recomendación de tratamiento en pacientes con enfermedad hormonosensible con alta carga tumoral (19).

Actualmente, la mayoría de las guías de práctica clínica (asociación europea de urología (AEU) (20), NCCN (19), European Society for Medical Oncology ESMO (21), recomiendan como tratamiento estándar la TDA en combinación con docetaxel para hombres con CPHSm que son elegibles para la quimioterapia, particularmente aquellos con una carga metastásica alta. Los tres principales estudios fase III (GETUG-AFU15, CHAARTED y STAMPEDE) que valoran la TDA en combinación con docetaxel, en más de 3.000 hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, ponen de manifiesto el beneficio de añadir docetaxel a la TDA en el CPHSm.

El estudio STAMPEDE (22, 23) pretendía probar si añadir tratamientos adicionales a la TDA mejoraba la SG en primera línea de CP. La población de pacientes era heterogénea, el 52% presentaban enfermedad metastásica, el 20% tuvieron nodulos positivos y un 28% presentó nódulos negativos o enfermedad no metastásica. 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. Particularmente, los resultados de este estudio para los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente al tratamiento con TDA más docetaxel (75 mg/m² cada tres semanas durante seis ciclos), después una mediana de seguimiento de 42 meses, ponen de manifiesto que la combinación de docetaxel con TDA aumenta la SLP en 16 meses (37 vs. 21 meses, HR=0,62, p<0,000000001) y la mediana de SG en 10 meses (81 vs. 71 meses, HR: 0,78; IC95%: [0,66, 0,93]; p = 0,006) en comparación con TDA sola. Sin embargo, y atendiendo únicamente a los resultados alcanzados con los pacientes con enfermedad metastásica, la adición de DTX se asocia a un aumento de 22 meses en la mediana de SG (65 vs. 43 meses, HR = 0,76, p = 0,005). La toxicidad grado ≥ 3 aumentó significativamente en los pacientes que recibieron docetaxel en comparación con los tratados con TDA solo (52 vs. 32%).

En el estudio GETUG-AFU15 (24), se evaluaron los beneficios de la adición de 9 ciclos de docetaxel a la terapia de privación de andrógenos (DTX + BH) en pacientes con CPHSm, pero no demostró mejorar la SG, obteniendo 4,7 meses más con DTX + TDA con un seguimiento de 49,9 meses (HR = 1,01 y p = 0,9). En 2016 se publicó una actualización de los datos de supervivencia del estudio, que mostró 16 meses más de SG con DTX + BH, después de un seguimiento de aproximadamente 7 años, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (25).

En el estudio CHAARTED (26), 790 pacientes con CPHSm y sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir TDA 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 con alta carga tumoral, pacientes con enfermedad visceral y/o más de cuatro lesiones óseas, una como mínimo fuera de esqueleto axial. Este estudio mostró que la combinación de docetaxel con TDA se asocia con un incremento de 13,6 meses en la mediana de SG (57,6 vs. 44 meses, HR = 0,61, IC95%: [0,47, 0,80], p <0,001) estadísticamente significativo, después de un seguimiento de 28,9 meses. La mediana de SLP fue de 20,2 meses con docetaxel y TDA y de 11,7 meses con TDA (HR = 0,61; IC del 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 y TDA vs. 16,8% con TDA solo (p <0,001). Entre los EA, en el grupo docetaxel y TDA, 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.

La única comparación hasta el momento de abiraterona+TDA vs. docetaxel+TDA 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 y distrofia ungueal, mientras que con la combinación de abiraterona y TDA destacan los eventos cardiovasculares, hepáticos y musculo esqueléticos. De manera general la tolerabilidad de la combinación de TDA con abiraterona se puede considerar mejor que la presentada con docetaxel. 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.

En un metaanálisis (27) en el que se incluyeron 5 estudios, con un total de 6.067 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo o metastásico que no habían recibido hormonoterapia previa, de los que 1.181 (19,5%) recibieron docetaxel+TDA y 1.557 (25,7%) recibieron abiraterona+TDA (y 3.329 (54,9%) recibieron sólo TDA), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre DTX+TDA y abiraterona+TDA (HR=0,84; [IC95%: 0,67-1,06]). En otro metaanálisis (28) que compara los estudios STAMPEDE y LATITUDE, se obtiene, a los 3 años una mejora absoluta en la SG del 14% con TDA y abiraterona, comparado con el 8% obtenido con TDA y docetaxel. Los resultados en los ensayos fueron consistentes, y no hubo evidencia de heterogeneidad estadística (Heterogeneidad chi = 0,01, df = 1, p = 0,90, I = 0%). Para la SLP, que se definió de manera diferente en cada uno de los dos estudios, se obtuvo una mejora absoluta del 28% en SLP a los 3 años con TDA y abiraterona, sin evidencia de heterogeneidad estadística (Heterogeneidad chi = 0,40, df = 1, p = 0,53, I = 0%). En cualquier caso, los diseños de los estudios y las características de los pacientes, no permiten sacar conclusiones robustas acerca de la eficacia comparada entre docetaxel y abiraterona añadidos a la TDA. Con los datos disponibles hasta la fecha no pueden establecerse diferencias relevantes en términos de eficacia entre ambas opciones terapéuticas. 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.

Además, hay diversos estudios en marcha en CPHSm intentando integrar el tratamiento con TDA con docetaxel, abiraterona y nuevos fármacos antiandrogénos, 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 TDA +/- docetaxel, con o sin radioterapia local, con o sin AA+prednisona y el estudio STAMPEDE que actualmente continúa reclutando pacientes,

en el que uno de los grupos de tratamiento compara directamente a abiraterona+TDA con docetaxel+TDA. Los resultados de estos y otros estudios que combinan nuevos antiandrogénos con TDA podrían modificar el tratamiento actual del CPHSm, por lo que este informe probablemente deberá revisarse cuando se disponga de resultados de los estudios en curso, así como de las nuevas alternativas terapéuticas que actualmente están en fase de evaluación por las agencias reguladoras europeas.

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 abiraterona y TDA o de docetaxel y TDA se deberán considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad propios de cada alternativa y los diferentes regímenes posológicos.

CONCLUSIÓN

La adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la terapia de privación de andrógenos frente a la monoterapia con privación de andrógenos obtiene un beneficio relevante y significativo en supervivencia libre de progresión radiográfica. Los resultados del estudio pivotal muestran una ganancia de 18,2 meses (HR = 0,466, IC del 95%: [0,394, 0,550]) en SLPr si a la TDA se añade abiraterona con dosis bajas de prednisona, así como un claro beneficio en términos de SG estadísticamente significativo (HR = 0,621; IC del 95%: [0,509; 0,756]), si bien, será difícil estimar con mayor seguimiento la magnitud del efecto sobre SG debido al desenmascaramiento 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. Por tanto abiraterona es una opción de tratamiento en esta nueva indicación: del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA). La consideración de alto riesgo supone que el paciente presente al menos dos de las siguientes tres características: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas y al menos una metástasis visceral. Existe incertidumbre del beneficio en pacientes con ECOG ≥ 2 y no se dispone de datos en pacientes con metástasis cerebrales.

En base a los datos disponibles y la calidad de los mismos, no es posible establecer diferencias clínicamente relevantes en términos de eficacia entre abiraterona y docetaxel añadidos a la TDA. Teniendo en cuenta que no es posible establecer una secuencia específica de ambos tratamientos que maximice la ganancia en SG a más largo plazo, ambas opciones se consideran alternativas válidas en el tratamiento en CPHS de nuevo diagnóstico, metastásico de alto riesgo, si bien abiraterona presenta mejor tolerabilidad respecto a docetaxel. En la elección de uno u otro fármaco deberá tenerse en cuenta las características individuales de cada paciente, el tipo de enfermedad que presentan, el perfil de seguridad de ambos medicamentos y la duración del tratamiento.

El tratamiento debería mantenerse hasta progresión radiológica o clínica de la enfermedad, intolerancia o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes. Con los datos de evidencia disponible, los pacientes ya tratados con TDA, podrán ser candidatos a recibir abiraterona si llevan en tratamiento con TDA un periodo no superior a 3 meses.

El inicio de tratamiento con abiraterona debe sopesarse en pacientes con alteración de la función hepática, disfunción adrenal e hipertensión de origen desconocido.

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.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Zytiga® (abiraterona) ha sido financiado en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA) en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel. La consideración de alto riesgo supone que el paciente presente al menos dos de las siguientes tres características: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas y al menos una metástasis visceral.

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 (29,30).*
- *Pacientes ancianos con valoración geriátrica oncológica G-8 de 14 puntos o menos y evaluación geriátrica de fragilidad que desaconseje el uso de quimioterapia citotóxica (31,32).*
- *Presencia de contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, recuento absoluto de neutrófilos $< 1.500/mm^3$ o insuficiencia hepática grave (33).*
- *PS 2 o mayor ($< 2\%$ de pacientes en el estudio CHAARTED) (26).*
- *Presencia de comorbilidades que desaconsejen el uso de docetaxel, tales como problemas de coagulación, trombocitopenia < 100.000 plaquetas/ mm^3 , 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 mL/min o afectación relevante de las enzimas hepáticas (criterios de inclusión en protocolo del estudio CHAARTED) (26).*

NOTA: Los estudios específicos de docetaxel y abiraterona en esta indicación excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular activa en los 6 meses previos, por lo que desconocemos la seguridad de ambos fármacos en ese contexto. Respecto a los resultados de seguridad cardiovascular en ambos estudios, dicho perfil se mostró desfavorable para abiraterona en comparación con placebo, mientras que no ocurrió lo mismo para docetaxel. Por consiguiente, abiraterona no sería una alternativa adecuada en pacientes en que no se quiera usar docetaxel por enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Información disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (Acceso marzo 2018)
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf (Acceso julio 2018).
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. 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.
5. Cáncer de próstata: guías de práctica clínica ESMO. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate>. (Acceso marzo 2018)
6. European Public Assessment Report de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf. (Acceso febrero 2018).
7. 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.
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. Malcolm D, Wendy RP, Matthew R, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al.: Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:2143-50.
11. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. [internet] Washington: NCCN; 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®) Prostate Cancer [. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. (Acceso Marzo 2018)
12. Natalia Oraá Tabernero et al. Eficacia de las intervenciones psicológicas en hombres con cáncer de próstata. *Psicooncología*. Vol. 10, Núm. 2-3, 2013, pp. 339-351.
13. 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.
14. Ficha técnica de Zytiga® (abiraterona). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111714003/FT_111714003.pdf. (Acceso febrero 2018).
15. Hoy, SM. et al. Abiraterone Acetate: A review of its use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer drugs. *Drugs* 2013; 73:2077-2091.
16. Ritch, CR. Cookson, MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *BMJ*. 2016 Oct 17;355:i4405.
17. Sharifi N., Gulley J.L., Dahut W.L., Sharifi N., Gulley J.L., Dahut W.L. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R305–R315.
18. Ficha técnica de Taxotere® (Docetaxel). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/95002004/FT_95002004.html.pdf. (Acceso marzo 2018).
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2015. Version 1.2015
20. European Association of Urology. 2014. <http://uroweb.org/guideline/prostatecancer>.
21. eUpdate – Cancer of the Prostate Treatment Recommendations Published: 28 September 2017. Authors: ESMO Guidelines Committee. This update refers to the [Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation). Parker C., Gillissen S., Heidenreich A. et al. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): v69-v77. Disponible en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation>. (Acceso marzo 2018).
22. 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 Mar 19; 387(10024): 1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5. Epub 2015 Dec 21
23. James et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017;377:338-51.
24. Gravis G, Fizazi K, Joly F, 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: 149-58.
25. 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.
26. 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 Aug 20; 373(8) :737-46. doi: 10.1056/NEJMoal503747. Epub 2015 Aug 5.
27. Wallis CJD, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* (2017).
28. Ryzewska HM. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 84 (2017) 88-101.



29. 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
30. 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.
31. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanavaras 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.
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
33. 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).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.