

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en estadio localizado es tratado con intención curativa con cirugía (prostatectomía radical laparoscópica, robótica o abierta) o con radioterapia (radioterapia externa normofraccionada con escalada de dosis, radioterapia externa con hipofraccionamiento moderado, hipofraccionamiento extremo – SBRT- y/o braquiterapia de alta o baja tasa). Aproximadamente un 40% presentarán una recidiva bioquímica. La mayor parte de estos pacientes serán tratados con Terapia de Privación Androgénica (TPA) hasta alcanzar niveles de testosterona que definan la castración química (<50ng/mL o. <1.7. nmol/L, siendo deseables cifras < 20 ng/dl), con el subsecuente descenso en las cifras de PSA.

La evolución natural de la enfermedad es hacia una elevación progresiva de PSA a pesar de unos valores de la testosterona en rango de castración. Si las pruebas de imagen que se realizan son negativas para metástasis, estamos ante el diagnóstico de Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico (CPRCnm).

Estos pacientes, inexorablemente, van a desarrollar metástasis y aquellos con un PSADT<10 la desarrollarán más precozmente, considerándose pacientes de alto riesgo.

La aparición de las metástasis supone la entrada del paciente en el denominado “Periodo de Miseria” (1) de la enfermedad prostática, caracterizado por presencia de dolor severo, uso crónico de opioides, aparición de eventos óseos relacionados con el esqueleto, un empeoramiento de la calidad de vida y finalmente la muerte (2, 3).

Hasta ahora el manejo terapéutico de los pacientes se basaba en la terapia de privación androgénica (TPA) sin poder beneficiarse de los antiandrógenos de última generación (Abiraterona o Enzalutamida) o de quimioterapia (Docetaxel) hasta la aparición de las metástasis.

Recientemente, se han publicado los resultados de eficacia y seguridad de nuevos fármacos antiandrogénicos (4,5,6) en pacientes no metastásicos resistentes a castración de alto riesgo, que consiguen no sólo retrasar varios años la aparición de la metástasis y en consecuencia el “Periodo de Miseria” (1), sino también aumentar su supervivencia global. Estos fármacos ya han conseguido la aprobación a nivel europeo y están en proceso de reembolso en nuestro país.

Desde la Asociación Andaluza de Urología y la Sociedad Andaluza de Cancerología creemos que existe suficiente evidencia para que estos pacientes con CPRCnm puedan beneficiarse de estos nuevos tratamientos.

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

Promover la equidad en el acceso a los antiandrogénicos de nueva generación de todos los pacientes diagnosticados de CPRCnm de alto riesgo en Andalucía, como principal recomendación por su importancia y factibilidad.

JUSTIFICACIÓN

Ante la aparición durante los años 2018 y 2019 de los antiandrogénicos de nueva generación Apalutamida, Enzalutamida y Doralutamida (4,5,6) y su aprobación por parte de la máxima autoridad sanitaria europea, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), desde la Escuela Andaluza de Salud Pública se propone a una serie de expertos, procedentes de diferentes especialidades (urología, oncología radioterápica, farmacia hospitalaria, enfermería urooncológica) actualizar las evidencias disponibles en el campo de los cuidados y tratamientos de los pacientes con CPRCnm y consensuar un conjunto de recomendaciones y propuestas de mejoras enfocadas al tratamiento de estos pacientes.

Los resultados de este grupo de trabajo se plasman en un informe sobre una serie de medidas y propuestas de mejora categorizadas según su importancia y factibilidad. Entre otras la formación y especialización de los profesionales en CPRCnm, la identificación del número de pacientes en Andalucía, la necesidad de su atención en consultas específicas, el abordaje multidisciplinar y el pago basado en el valor (se adjunta informe)

No obstante, la propuesta de mejora que obtuvo mayor puntuación en cuanto a su factibilidad e importancia fue la elaboración de un documento de consenso que garantizara el acceso equitativo de los pacientes a estos fármacos en todos los hospitales de la Comunidad Andaluza.

Por tanto, este documento se justifica como respuesta a la recomendación más prioritaria y factible realizada por el grupo de expertos convocado por la EASP.

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

EVIDENCIAS DISPONIBLES

1.- CALIDAD DE VIDA

Los pacientes diagnosticados de CPRCnm de alto riesgo se caracterizan por ser asintomáticos y presentar una calidad de vida que no se diferencia de la población sana de su mismo grupo etario. Sin embargo, inexorablemente progresarán a la etapa metastásica, y lo harán en un tiempo medio de 16 meses.

La aparición de metástasis tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionado, no solo con una mayor comorbilidad, sino también con una afectación psicoemocional del paciente y la repercusión añadida al entorno familiar y cuidadores.

Además, existe un aumento de los costes sanitarios, producto tanto del aumento de la morbilidad del paciente como de la atención a las consecuencias de la progresión local o a distancia de la enfermedad, que requieren por lo general intervenciones quirúrgicas o radioterápicas para desbloquear obstrucciones de vías urinarias, reducir dolor o paliar eventos esqueléticos.

A ello hay que sumar la reducción de la capacidad laboral o funcional de estos pacientes a edades aún tempranas.

Finalmente, es importante remarcar que los tres ensayos pivotaes tenían como objetivo secundario el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia. Por ejemplo, Apalutamida y Darolutamida demuestran una reducción de riesgo en el tiempo hasta inicio de quimioterapia de alrededor del 40% (10, 11,12,13,14).

2.- IMPORTANCIA DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE METASTASIS (MFS)

La variable que mide la reducción del riesgo de metástasis en los pacientes tratados con los nuevos fármacos es la Supervivencia Libre de Metástasis (MFS) (10,11). MFS es el objetivo principal de los 3 ensayos clínicos pivotaes (SPARTAN, PROSPER y ARAMIS) (4,5,6) presentados a la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Los estudios proporcionan un aumento del tiempo a la metástasis, en relación al tratamiento estándar con TDA de: SPARTAN 24,3 meses, ARAMIS 22 meses y PROSPER 21,9 meses. (4,5,6).

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

3.- SUPERVIVENCIA GLOBAL

Los resultados finales de los tres ensayos publicados a finales de 2020, han ofrecido datos significativos en supervivencia global (OS), con un aumento de 14,0 y 10,9 meses sobre el grupo en tratamiento solo con TDA para los ensayos SPARTAN y PROSPER. El ensayo ARAMIS ofreció datos significativos en reducción de riesgo de muerte del 31% (HR:0.69) pero el limitado periodo de seguimiento del estudio hace imposible cifrar en tiempo esa diferencia. (12,13,14,15,16).

4.- PROGRESIÓN SINTOMÁTICA

Comentamos anteriormente que el paciente con CPRCnm es un paciente asintomático, con una calidad de vida equiparable a la población sana de su mismo grupo etario. La aparición de síntomas tiene un impacto negativo en la calidad de vida y en los costes sanitarios. En SPARTAN, Apalutamida ha demostrado una reducción de hasta el 43% en el riesgo de progresión sintomática, siendo este uno de los objetivos secundarios analizados en el ensayo (4,12).

5.- EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SUBSECUENTES

Uno de los objetivos que la EMA propone medir en ensayos clínicos de fármacos usados en fases precoces de la enfermedad es la PFS2 o supervivencia libre de progresión a las dos primeras líneas de tratamiento. La explicación es que la primera línea de tratamiento del fármaco activo, puede funcionar muy bien comparando con el estándar y conseguir datos muy relevantes de forma aislada. Sin embargo, la PFS 2 mide el beneficio de un segundo tratamiento subsecuente, descontando el impacto de las toxicidades acumuladas y las posibles resistencias cruzadas.

Así, el tiempo a la progresión a dos líneas subsecuentes de tratamientos se comparará en ambos brazos y según expone la EMA, la PFS2 del brazo activo deberá ser lo suficientemente superior a la del brazo control para considerar positivo este objetivo (10, 11) Apalutamida ha demostrado una reducción de riesgo del 50% de esta segunda progresión (4,12,15)

El resultado final de diferencia de 14 meses en PFS2 es suficientemente sólido para asegurar que Apalutamida permite un beneficio de las segundas líneas, en especial si se trata de tratamiento hormonal (4,12,15).

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

CONCLUSIONES

- 1.- El cáncer de próstata en estadio localizado, tras tratamiento radical (cirugía o radioterapia) progresa en aproximadamente un 40%.
- 2.- Un porcentaje de estos pacientes alcanzaran el estadio de resistencia a castración sin evidenciarse metástasis (CPRCnm)
- 3.- Dentro de este grupo de pacientes CPRCnm existe un subgrupo de alto riesgo definido por PSADT <10 meses que progresaran mas rápidamente a estadio metastásico.
- 4.- La aparición de metástasis supone la última etapa del paciente con cáncer de próstata y se caracteriza por un empeoramiento clínico (eventos relacionados con el esqueleto, dolor, afectación local, etc.) y de la calidad de vida, con el subsecuente incremento en los costes del tratamiento.
- 5.- Podemos afirmar que, en base a la evidencia reflejada de los ensayos fase III publicados sobre los nuevos antiandrógenos en el contexto del paciente con CPRCnm de alto riesgo (TDPSA <10 meses), APALUTAMIDA, ENZALUTAMIDA Y DAROLUTAMIDA, retrasan significativamente la aparición de las metástasis y aumentan la supervivencia global en estos pacientes.
- 6.- Diferentes guías de práctica clínica, como la guía de la National Comprehensive Cancer Network 2020 o la guía de practica clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020) ya reflejan y aconsejan, con evidencia científica grado I, el uso de estos nuevos antiandrógenos en el paciente con CPRCnm.
- 7.- Los pacientes de la Comunidad Autónoma de Andalucía deberían tener un acceso equitativo a estos fármacos, independientemente de su hospital de referencia o lugar de residencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Juárez Soto A. *Cancer de próstata resistente a la castración no metastásico: La supervivencia libre de metástasis tiene vida propia.* *Actas Urol Esp.* 2019; 43:167-168
- 2.- Smith, M.R., et al. *Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer.* *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2918.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850>

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

- 3.- Smith, M.R., et al. *Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer.* *Cancer*, 2011. 117: 2077.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719>
- 4.- Smith, M.R., et al. *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer.* *N Engl J Med*, 2018. 378: 1408.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420164>
- 5.- Hussain, M., et al. *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer.* *N Engl J Med*, 2018. 378: 2465.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494>
- 6.- Fizazi, K., et al. *Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer.* *N Engl J Med*, 2019. 380: 1235.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763142>
- 7.- Bennett, D., et al. *Factors influencing job loss and early retirement in working men with prostate cancer-findings from the population-based Life After Prostate Cancer Diagnosis (LAPCD) study.* *J Cancer Surviv*, 2018. 12: 669.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30058009>
- 8.- Borji, M., et al. *Positive Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Depression, Anxiety and Stress of Family Caregivers of Patients with Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial.* *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. 18: 3207.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281868>
- 9.- Berruti, A., et al. *Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline.* *J Urol*, 2000. 164: 1248.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992374>
- 10.- Smith MR, Mehra M, Nair S, et al. *Relationship between metastasis-free survival and overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer.* *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:e180–9.
- 11.- Oudard, S. Juarez, A. *A multidisciplinary review of the evidence supporting Metastasis-Free Survival MFS and the benefit of delaying metastasis in High Risk Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer.* *EMJ Urol.* 2019;7[Suppl 2]:2-11
- 12.- Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. *Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC).* *J Clin Oncol* 2020;38(suppl 15):5516.
- 13.- Sternberg CN. et al. *Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer.* *N Engl J Med*, 2020. 382(23): 2197-206

**DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA ASOCIACION ANDALUZA DE UROLOGIA Y LA SOCIEDAD ANDALUZA DE
CANCEROLOGIA PARA EL ACCESO A TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA RESISTENTE A
CASTRACIÓN NO METASTÁSICO DE ALTO RIESGO**

14.- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) Presented at ASCO Virtual Scientific Pro-gram. 2020.

15.- Smith, M.R., et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer .European Urology 2021. 79:150-158.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228382030628X>

16.- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. N Engl J Med 2020;383:1040-9.