

Cabazitaxel

Indicació avaluada:

En combinació amb prednisona o prednisolona per al tractament de càncer de pròstata metastàtic hormonoresistent, tractats prèviament amb una pauta que inclogui docetaxel

**Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació
Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA)**

25 de febrer de 2013

1. Identificació del fàrmac i autors de l'informe

Fàrmac: cabazitaxel.

Comissió farmacoterapèutica de referència: CFT de l'Institut Català d'Oncologia.

Declaració de conflicte d'interessos dels autors: no es declara cap conflicte d'interès.

2. Indicació clínica avaluada

Cabazitaxel en combinació amb prednisona o prednisolona per al tractament de càncer de pròstata metastàtic hormono-resistent, tractat prèviament amb una pauta que contingui docetaxel.

3. Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: cabazitaxel.

Nom comercial: Jevtana®.

Laboratori: Sanofi-aventis.

Grup terapèutic: taxans.

Codi ATC: L01CD.

Via d'administració: infusió intravenosa.

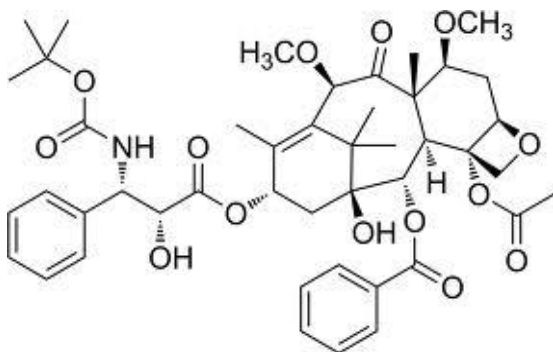
Tipus de dispensació: hospitalària.

Via de registre: centralitzada.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	PVL (+IVA -RD 7.5%)
Jevtana 60 mg/1.5 ml	1	677657	3.944,2 €

4. Àrea d'acció farmacològica

4.1. Mecanisme d'acció



Cabazitaxel, igual com altres taxans, és un inhibidor dels microtúbuls. S'uneix a la tubulina i promou la seva polimerització, mentre que simultàniament inhibeix la seva despolimerització. Això comporta l'estabilització dels microtúbuls, la qual cosa resulta en la inhibició de les funcions mitòtiques i intercel·lulars.

4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

EMA (opinió positiva CHMP 20.01.2011, autorització 17.03.2011) i **AEMPS** (autoritzat 7.4.2011): cabazitaxel en combinació amb prednisona o prednisolona està indicat per al tractament de pacients amb càncer de pròstata metastàtic refractari a hormones, prèviament tractats amb un règim de docetaxel.

FDA (juny 2010): cabazitaxel en combinació amb prednisona per al tractament de pacients amb càncer de pròstata metastàtic hormonorefractari, prèviament tractats amb un règim de tractament amb docetaxel.

4.3. Posologia, forma de preparació i administració

Posologia: segons superfície corporal, 25 mg/m² cada 3 setmanes en infusió intravenosa d'una hora en combinació amb una administració diària de 10 mg de prednisona oral.

Premedicació: administrar IV 30 minuts abans de cabazitaxel, per disminuir el risc i la gravetat de les reaccions d'hipersensibilitat:

- Antihistamínic: dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o dosi equivalent d'antihistamínic.
- Corticoides: dexametasona 8 mg o equivalent.
- Antagonista H2: ranitidina 50 mg o equivalent.
- Es recomana profilaxi antiemètica, segons necessitat.

Durant el tractament es recomana assegurar una hidratació adequada per prevenir complicacions renals.

No utilitzar PVC ni poliuretà per a la preparació i administració de la solució per a infusió.

Per a la preparació de cabazitaxel calen 2 dilucions. La preparació s'ha de realitzar en condicions asèptiques.

- *Pas 1- Primera dilució*

Cada vial de cabazitaxel 60 mg/1,5 ml s'ha de barrejar amb el vial complet de diluent. Una vegada reconstituït la solució resultant conté 10 mg/mil·lilitre de cabazitaxel.

- *Pas 2 - Segona (final) dilució*

S'ha de realitzar immediatament després de la primera. Diluir en 250 mil·lilitres de clorur sòdic 0,9% o glucosa al 5%. Si es necessita una dosi major de 65 mg de cabazitaxel, utilitzeu un volum major de vehicle d'infusió per no superar la concentració de 0,26 mg/mil·lilitre. La concentració final de cabazitaxel ha de ser entre 0,10 mg/mil·lilitre i 0,26 mg/mil·lilitre.

La injecció de cabazitaxel és una solució groga, clara, viscosa, de color marró groguenca, sempre que estigui degudament emmagatzemat. S'ha d'utilitzar abans de 8 hores si es conserva a temperatura ambient (incloent-hi l'hora de la infusió) o 24 hores si es conserva en nevera (incloent-hi l'hora d'infusió).

4.4. Farmacocinètica

Els paràmetres farmacocinètics de cabazitaxel es descriuen a l'informe EPAR de l'EMA a partir dels estudis fase I TED6188, TED6190 i ARD6191, junt amb les dades d'un subgrup de pacients de l'estudi pivot fase III EFC6193 (n=145).

També es va realitzar una anàlisi farmacocinètica poblacional a partir de les dades de 170 pacients: pacients amb tumor sòlid avançat (n=69), pacients amb càncer de mama (n=34) i pacients amb càncer de pròstata (n=67). Aquests pacients van rebre una dosi de 10 a 30 mg/m² setmanal o cada 3 setmanes.

Distribució:

Després d'una dosi intravenosa de cabazitaxel de 25 mg/m² cada tres setmanes, la C_{max} mitjana en pacients amb càncer de pròstata metastàtic (n=67) va ser de 226 ng/mil·lilitre (CV 107%) i es va aconseguir després d'una hora d'infusió (T_{max}). L'AUC mitjana en aquests pacients van ser 991 ng x h/ml (CV 34%). No hi va haver desviacions importants amb la proporcionalitat de dosi (de 10 a 30 mg/m²) en l'anàlisi en pacients amb tumors sòlids avançats (n=126).

El volum de distribució (V_{ss}) va ser 4,864 L (2,643 L/m² per a un pacient amb superfície corporal mitjana d'1,84 m²) en estat estacionari.

In vitro, la unió de cabazitaxel a proteïnes plasmàtiques va ser de 89 a 92% i no va ser saturable fins a 50,000 ng/ml, la qual cosa cobreix la màxima concentració observada en els assaigs clínics. Cabazitaxel s'uneix principalment a l'albumina (82%) i les lipoproteïnes (88% per a HDL, 70% per a LDL i 56% per a VLDL).

Metabolisme:

Cabazitaxel es metabolitza extensament al fetge (>95%), principalment per l'isoenzim CYP3A4/5 (80% a 90%), i en menor grau per CYP2C8. Cabazitaxel és el principal component circulant en el plasma humà. Es van detectar almenys set metabòlits en plasma (incloent-hi els 3 metabòlits actius que provenen de l'O-demetilació. Basant-se en estudis *in vitro*, el potencial de cabazitaxel d'inhibir fàrmacs que són substrat d'altres isoenzims CYP és baixa (1A2,-2B6,-2C9, -2C8, -2C19, -2E1, -2D6, i 3A4/5).

In vitro, cabazitaxel no inhibeix les *multidrug-resistant proteins* (MRP), però si inhibeix la glucoproteïna P (PgP) i la BCRP (*breast-cancer-resistant-proteins*).

Eliminació:

Després d'una hora d'infusió intravenosa de cabazitaxel 25 mg/m², aproximadament un 80% de la dosi administrada es va eliminar en 2 setmanes. El 76% de la dosi administrada s'elimina pels excrements en forma de metabòlits, mentre que només un 3,7% s'elimina principalment per via renal, com cabazitaxel.

Segons l'anàlisi de farmacocinètica poblacional, cabazitaxel té una depuració plasmàtica de 48,5 L/h (CV 39%; 26,4 L/h/m² per a un pacient amb una superfície corporal mitjana d'1,84 m²) en pacients amb càncer de pròstata metastàtic. Després d'una hora d'administració, les concentracions plasmàtiques de cabazitaxel poden descriure's per un model tricompartmental amb temps de semivida α, β i δ de 4 minuts, 2 hores i 95 hores, respectivament.

4.5. Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en l'hospital

Característiques comparades amb altres medicaments similars				
Nom	Cabazitaxel	Mitoxantrona	Abiraterona	Docetaxel (retractament)
Presentació	Jevtana 60 mg/1,5 ml	Mitoxantrona 2 mg/mil·lilitre 10 ml	Comprimits de 250 mg	Vials 80 mg

Posologia	25 mg/m ² cada 3 setmanes iv	12 mg/m ² cada 3 setmanes iv	1000 mg cada 24 h oral	75 mg / m ² cada 21 dies o 30 mg/m ² /setmanal dies 1,8 i 15 cada 21 dies
Característiques diferencials	Principal toxicitat: leucopènia, neutropènia i anèmia.	Principal toxicitat: mielosupressió i toxicitat cardíaca. Indicació: dolor relacionat amb el càncer de pròstata avançat, refractari hormonal en combinació amb baixes dosis de corticoesteroides. Existeixen genèrics.	Millor perfil de toxicitat. Principal toxicitat: edemes, hipocalèmia, toxicitat cardíaca i hipertensió.	Reaccions d'hipersensibilitat, neutropènia, edema perifèric. Existeixen genèrics.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es disposa de l'informe EPAR de l'EMA (març 2011) i de l'informe CDER de l'FDA (juny 2010).

En ambdós s'ha trobat un únic estudi pivot en fase III, EFC6193: TROPIC per a aquesta indicació. Es disposa també de dos estudis de suport, però en la indicació de càncer de mama metastàtic (CMM):

- ARD6191 Fase II en CMM resistent a taxans.
- TCD6945 Estudi d'escalada de dosi en associació amb capecitabina en pacients amb CMM en segona línia després d'antraciclina i taxans.

Segons s'indica a l'informe EPAR, s'està realitzant un estudi fase III (EFC11785) de no inferioritat en termes de supervivència global que compara cabazitaxel 20 mg/m² vs. cabazitaxel 25 mg/m² en pacients amb càncer de pròstata metastàtic resistent a la castració i prèviament tractats amb docetaxel.

La indicació aprovada se suporta per l'estudi pivot següent:

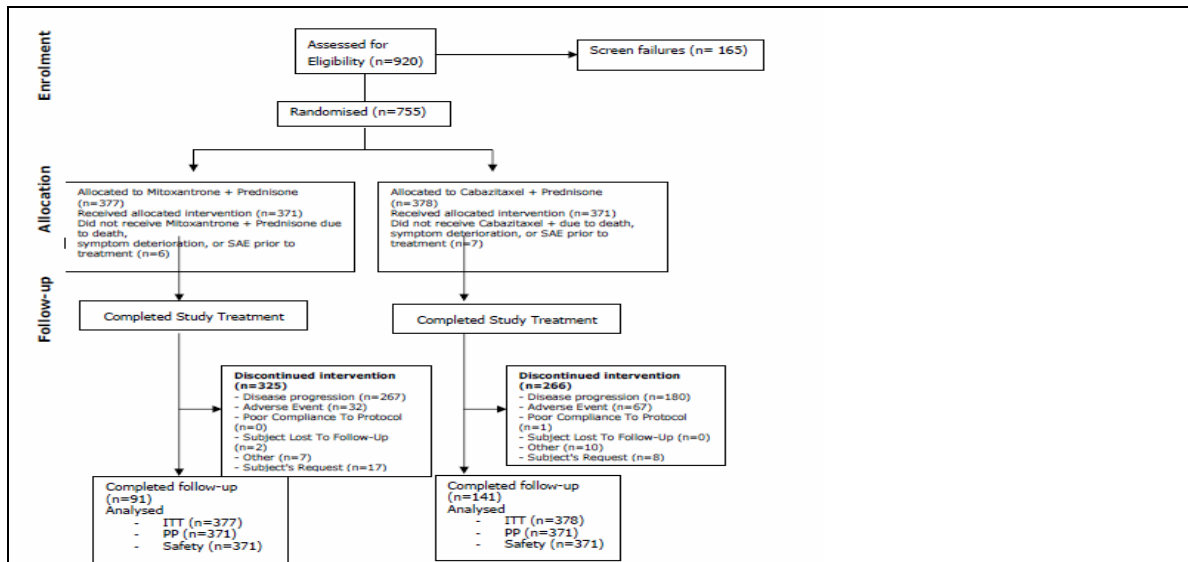
Estudi TROPIC/NCT00417079:

- A Randomized, Open Label Multi-Center Study of XRP6258 at 25 mg/m² in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared to Mitoxantrone in Combination With Prednisone For The Treatment of Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With A Taxotere®-Containing Regimen.
 - de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

5.2.1. Resultats dels assaigs clínics

de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

- **Núm. de pacients:** 755.
- **Disseny:** assaig fase III, obert, aleatoritzat, en combinació amb prednisona en pacients amb càncer de pròstata metastàtic resistent a la castració (CPMRC), que han rebut prèviament tractament hormonal i en què la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb un règim amb docetaxel.
- **Estratificació:** malaltia mesurable vs. no mesurable i *performance status* (0-1 vs. 2).
- **Tractament grup actiu i tractament grup control:** tots els pacients rebien prednisona 10 mg/dia. Els pacients del grup actiu van rebre cabazitaxel 25 mg/m² en perfusió intravenosa d'una hora cada 21 dies. Els pacients del grup control van rebre mitoxantrona 12 mg/m² en perfusió intravenosa de 15-30 min. cada 21 dies. Ambdós fins a un màxim de 10 cicles.
- **Variable principal:** supervivència global (des de l'aleatorització fins a la mort).
- **Variables secundàries:**
 - Supervivència lliure de progressió (variable composta). Temps des de l'aleatorització fins a la progressió mesurada per l'augment de PSA, la progressió del tumor, la progressió del dolor, o la mort.
 - Temps fins a la progressió del tumor.
 - Progressió de PSA:
 - En pacients no responedors, la progressió es defineix com a augment del 25% per sobre del nadir i increment d'almenys 5 ng/ml en el valor absolut de PSA (confirmar el valor 4 setmanes després).
 - En pacients responedors i en pacients amb resposta del PSA basal no avaluable, la progressió està definida com un increment $\geq 50\%$ per sobre del nadir, amb un increment mínim de 5 ng/ml (confirmar el valor 1 setmana després).
 - Progressió del dolor: augment de la mitjana del valor de PPI > 1 punt dels valors de referència, o un augment del 25% de la mitjana de la puntuació d'analgèsics o requeriments de radioteràpia pal·liativa.
 - Taxa de resposta global (ORR) segons criteris RECIST, resposta per PSA (reducció de PSA sèric de $\geq 50\%$ en pacients amb un nivell basal $\geq 20\%$), i resposta en dolor (reducció de 2 punts o més respecte el valor basal mitjà de PPI sense augment de la puntuació analgèsica o disminucions de més d'un 50% de l'ús d'analgèsics sense augment en el dolor, mantinguts almenys 3 setmanes).
 - Seguretat.
 - Farmacocinètica.
- **Criteris d'inclusió:** pacients amb proves patològiques de càncer amb una progressió documentada durant o després del tractament amb docetaxel, >18 anys, amb PS 0-2. Es va requerir als pacients amb malaltia mesurable tenir una documentació de progressió amb criteris RECIST, amb almenys un teixit visceral o tou amb lesions metastàtiques. Es va requerir als pacients amb malaltia no mesurable tenir una elevació de la concentració de PSA (almenys dos increments consecutius del valor de referència mesurats amb una setmana de diferència), o almenys l'aparència d'una nova lesió radiològica demostrable. Castració anterior o en curs per orquiectomia o agonistes LHRH o ambdós. Adequada funció hematològica, hepàtica, renal i cardíaca. La fracció d'ejecció del ventricle esquerre major de 50%. Esperança de vida >2 mesos, ECOG 0 a 2.
- **Criteris d'exclusió:** tractament previ amb mitoxantrona, tractament previ amb docetaxel amb < 225 mg/m² de dosi acumulada, radioteràpia del 40% o més de medul·la òssia, o teràpia del càncer (diferent d'anàlegs de LHRH) en les 6 setmanes anteriors. Neuropatia perifèrica o estomatitis \geq grau 2, una altra malaltia greu (incloent-hi càncer secundari) o historial d'hipersensibilitat a polisorbat 80 o prednisona. Tractament amb inhibidors potents de CYP450 3A4/5.
- **Càlcul mida mostral:** 720 pacients aleatoritzats per observar 511 morts, es van acordar les assumpcions següents: potència estadística per a supervivència global de 90%, HR mitoxantrona/cabazitaxel 1,25 i mitjana de supervivència al braç de mitoxantrona 8 mesos.
- **Flux de pacients:** gràfic de l'estudi.



- Tipus d'anàlisi: ITT

Resultats				
Variable avaluada en l'estudi	Cabazitaxel N= 378	Mitoxantrona N=377	Diferència de mitjanes	HR
Variable principal - Mitjana de supervivència global (IC95%)	15,1 mesos (14,1-16,3)	12,7 mesos (11,6-13,7)	2,4 mesos	0,70 IC 95% = 0,59-0,83 P < 0,0001
Resultats secundaris d'interès:				
- Supervivència lliure de progressió	2,8 mesos (2,4-3,0)	1,4 mesos (1,4-1,7)	1,4 mesos	0,74 IC 95% = 0,64-0,86 P < 0,0001
- Temps fins a la progressió del tumor	8,8 mesos (3,9-12)	5,4 mesos (2,3-10)	3,4 mesos	0,61 IC 95% = 0,49-0,76 < 0,0001
- Progressió de PSA	6,4 mesos (2,2-10,1)	3,1 mesos (0,9-9,1)	3,3 mesos	0,75 IC 95% = 0,63-0,90 0,001
- Progressió del dolor	11,1 (2,9-NE)	NE		
	Cabazitaxel N = 378	Mitoxantrona N = 377		P
- Resposta de PSA	39,2% (33,9-44,5)	17,8% (13,7-22,0)		0,0002
- Resposta tumoral objectiva per a pacients amb malaltia mesurable basada en el RECIST	14,4% (9,6-19,3)	4,4% (1,6-7,2)		0,0005
- Resposta al dolor	9,2% (4,9-13,5)	7,7% (3,7-11,8)		NS
Anàlisi per subgrups	Cabazitaxel	Mitoxantrona		HR
Supervivència global ECOG: 0, 1 (N = 694) ECOG: 2 (N = 61)				0,68 (0,57 a 0,82) 0,81 (0,48 a 1,38)
Edat < 65 anys (N = 295) Edat ≥ 65 anys (N = 460)				0,81 (0,61 a 1,08) 0,62 (0,50 a 0,78)
Taxa fins a aleatorització < 6 mesos (n = 504) ≥ 6 mesos (n = 250)				0,77 (0,63-0,94) 0,64 (0,63-0,94)
Progressió respecte docetaxel: ▪ Durant docetaxel (n = 219)				0,65 (0,47-0,90)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ En <3 mesos després de docetaxel (n = 339) ▪ Entre 4 i 6 mesos (n = 108) ▪ > 6 mesos (n = 84) 				0,70 (0,55-0,91) 0,79 (0,48-1,28) 0,74 (0,39-1,40)
---	--	--	--	--

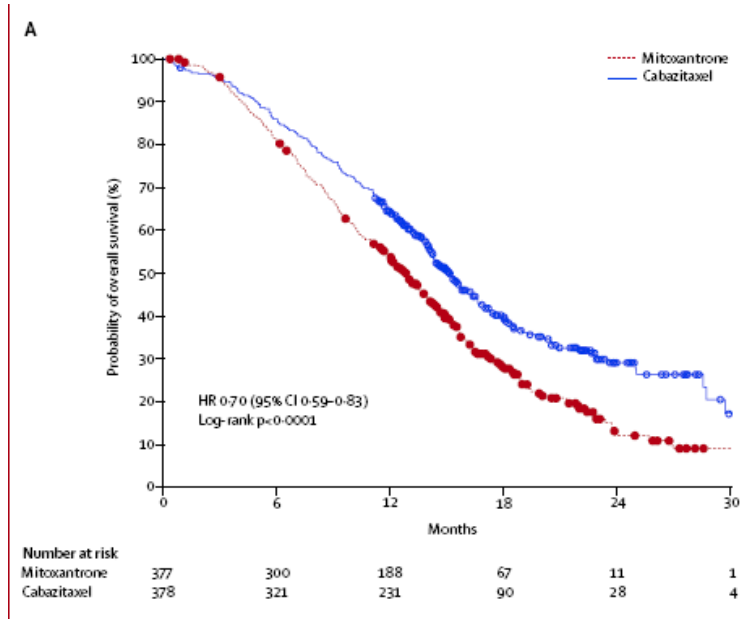


Figura 1: Supervivència global

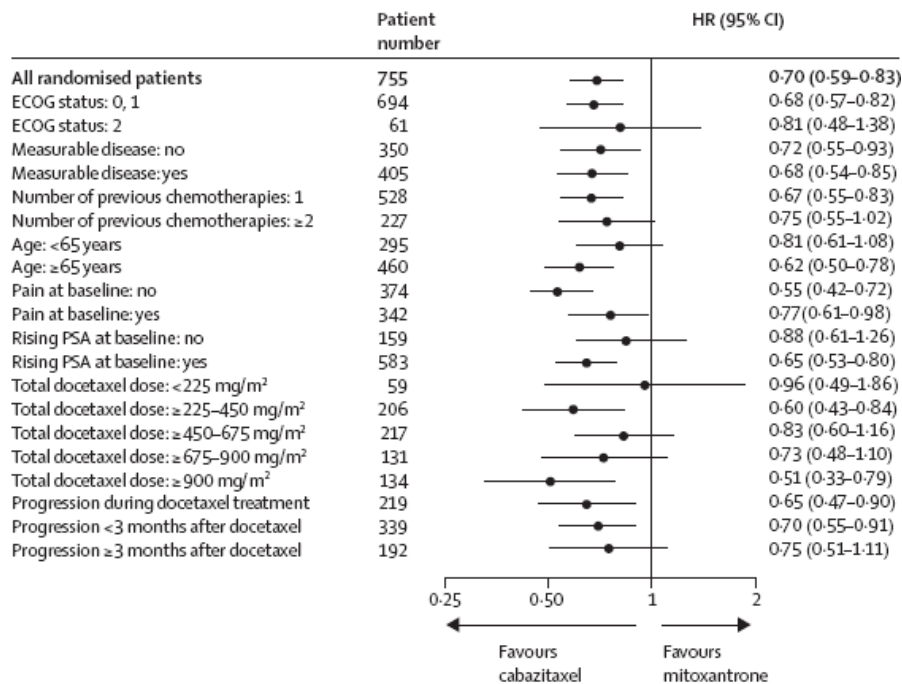


Figura 2: Supervivència global. Anàlisi de subgrups.

5.2.2. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Validesa interna

- L'assaig té la limitació de ser obert, encara que la variable principal (supervivència global) és el *gold standard* en aquesta patologia/estadi i tipus de tractament i no té possibilitat de biaixos. Tanmateix, la variable secundària era una variable composta d'esdeveniments no comparables (supervivència lliure de progressió, PSA, progressió tumoral, dolor o mort).
- En la població per protocol, l'SLP es va definir com un criteri de valoració compost des de la data d'assignació a l'atzar fins a l'aparició d'algun d'aquests esdeveniments: progressió del tumor, progressió de PSA, progressió del dolor o mort per qualsevol causa. La presència de només un d'aquests esdeveniments era considerada com a progressió.
- Els pacients són assignats als diversos grups de tractament de forma aleatòria, estant ambdós grups ben balancejats quant a característiques basals. Encara que en els criteris d'inclusió es requeria un ECOG de 0 a 2, la majoria dels pacients tenien un estat funcional de 0 o 1 (92%), ben balancejats en ambdós grups.
- Comparador: s'ha de tenir en compte que fins al moment cap tractament del CPHRM en segona línia després de docetaxel no ha demostrat millorar l'SG en un assaig clínic aleatoritzat. Tanmateix, el tractament amb què es compara, mitoxantrona més prednisona, és l'adequat, ja que a les guies s'inclou mitoxantrona amb prednisona en les opcions de tractament dels pacients amb càncer de pròstata metastàtic resistent a docetaxel. Mitoxantrona més prednisona no té la indicació en segona línia, sinó només com a quimioteràpia inicial per pal·liar el dolor en càncer de pròstata metastàtic refractari a hormones. Mitoxantrona no ha demostrat augment en la supervivència després del fracàs a docetaxel, però actualment és l'opció terapèutica (pal·liativa) d'elecció.
- Es realitza anàlisi per intenció de tractar.
- L'assaig inicialment va incloure pacients que haguessin rebut <225 mg/m² de docetaxel i, quan s'havien inclòs 59 pacients amb aquestes característiques, es va decidir que fos un criteri d'exclusió, ja que aquests pacients podrien ser candidats a tractar-se una altra vegada amb docetaxel. En aquest subgrup de pacients no es va observar benefici significatiu en SG (HR [IC 95%] 0,96 [0,49-1,86]).
- Es disposa dels resultats d'una anàlisi de subgrups que suggereix que el benefici d'SG es manté en tots els subgrups independentment de la raó de discontinuació de docetaxel.

- Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital / Rellevància clínica dels resultats

- L'objectiu del tractament amb cabazitaxel no és curatiu, sinó que suposa un tractament amb intenció pal·liativa que permeti allargar la supervivència i alleugerir els símptomes. Habitualment els pacients amb malaltia avançada solen ser d'edat avançada.
- Cabazitaxel ha demostrat un increment en la supervivència global de 2,4 mesos i un HR 0,7 (0,59-0,83) que és estadísticament significatiu, encara que l'aportació en benefici clínic pot ser més marginal.
- Les dades de les variables secundàries indiquen diferències significatives (increment 1,4 mesos en l'SLP), i són consistents amb la variable principal, excepte en temps a la progressió en dolor i resposta en dolor. Els símptomes de dolor són paràmetres importants en els pacients amb aquesta patologia, i és un aspecte de rellevància lligat a qualitat de vida.

- Encara que l'estudi és obert, fet que podria indicar un biaix en la valoració d'una variable objectiva, certament no afavoriria mitoxantrona, com les dades ens indiquen.
- El disseny de l'assaig inclou l'estratificació per dues variables:
 - L'estat funcional ECOG sembla aportar millors resultats en el subgrup amb estatus 0 a 1 que els pacients amb estatus de 2, si bé aquest últim el presenten molt pocs pacients i la comparació es fa difícil.
 - Malaltia mesurable o no mesurable: els resultats són similars en ambdós subgrups i no s'inclouen a la taula anterior.
- L'edat és una variable per la qual els pacients no estaven estratificats, tanmateix sembla existir una tendència a obtenir millors resultats en els pacients més grans, obtenint una reducció relativa del risc de mort del 38% en els pacients amb edat \geq 65 anys, mentre que en els pacients menors de 65 anys no s'obtenen diferències significatives.
- No es va mesurar la qualitat de vida, sent un tractament amb importants efectes secundaris (vegeu l'apartat 6) i administrat a una població d'edat avançada.
- El comitè avaluador de l'EMA va concloure que l'efecte de cabazitaxel en termes d'SG era similar a l'observat en altres tractaments per a línies tardanes del càncer, on a causa de l'avançat estat de la malaltia són poc freqüents increments dramàtics en la supervivència. A causa del pobre pronòstic de la malaltia i la falta d'alternatives terapèutiques, el comitè va considerar els beneficis observats en l'SG com a clínicament rellevants.
- Altres opcions terapèutiques emprades a la pràctica diària són:
 - Retractament amb docetaxel (indicació de retractor no aprovada), en aquells casos en els quals s'hagi observat una bona resposta i/o el temps lliure de progressió sigui acceptable.
 - També s'ha d'incloure en l'anàlisi en el moment actual l'opció terapèutica del fàrmac abiraterona. Abiraterona és un inhibidor selectiu de la biosíntesi d'andrògens que actua mitjançant el bloqueig de CYP17 i inhibeix la síntesi d'andrògens persistent (PAS) de la glàndula suprarenal i de les fonts intratumorals. Les dades d'eficàcia d'abiraterona es basen en un assaig clínic fase III aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo en pacients amb càncer de pròstata metastàtic hormonoresistents que han progressat a un tractament amb docetaxel. Es va comparar abiraterona (1.000 mg/24 h) + prednisona (Pr) (5 mg/12 hores) (n=797) *versus* placebo + prednisona (n=398). L'objectiu principal és supervivència global (SG), i els objectius secundaris són temps a la progressió del PSA (TTPP), SLP radiogràfica (rSLP), i taxa de resposta del PSA. Respecte al perfil de seguretat d'abiraterona, comentar que està relacionat amb la seva acció mineralcorticoide: retenció de líquids, hipocalèmia, hipertensió.

Els resultats d'eficàcia a 12,8 mesos es mostren a la taula següent:

	Abiraterona+ prednisona	Placebo+ prednisona	HR (IC95%)	P
SG, mitjana	14,8 mesos	10,9 mesos	0,65 (0,54-0,77)	< 0,0001
TTPP, mitjana	10,2 mesos	6,6 mesos	0,58 (0,46-0,73)	< 0,0001
rPFS, mitjana	5,6 mesos	3,6 mesos	0,67 (0,58-0,78)	< 0,0001
Resposta PSA	38%	10%	-	< 0,0001

5.3. Revisions sistemàtiques publicades i les seves conclusions

No se'n disposa.

5.4. Avaluació de fonts secundàries

- Guies de pràctica clínica

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) version 1.2013

Situa cabazitaxel al mateix nivell que abiraterona, després d'una progressió a docetaxel (categoria 1).

Indica que no hi ha comparacions directes entre abiraterona+prednisona i cabazitaxel. El diferent mecanisme d'acció suggereix que té sentit fer tractament seqüencial si el pacient es troba en bones condicions després d'haver progressat a un dels tractaments. No hi ha dades sobre quina és la seqüència òptima de tractament ni cap marcador objectiu que predigui millor resposta a un o l'altre.

És necessari seleccionar pacients sense neuropatia greu i adequada funció hepàtica, renal i hematològica a causa de l'alt risc de neutropènia i altres efectes secundaris en aquesta població. S'ha de considerar l'ús de factors estimulants de colònies per a profilaxi d'infeccions.

Mitoxantrona no ha demostrat augment en la supervivència després del fracàs a docetaxel, però actualment és l'opció terapèutica (pal·liativa) d'elecció, principalment en els pacients no candidats a tractament amb cabazitaxel.

ESMO Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Les guies són previes a l'autorització dels dos fàrmacs i no inclouen recomanacions sobre cabazitaxel ni abiraterona.

Guia de 2010 de l'Associació Europea d'Urologia (EAU) respecte al tractament del càncer de pròstata avançat, recidivant i resistent a la castració (CPRC): inclou cabazitaxel com a alternativa de tractament després de progressió docetaxel. S'ha de tenir en compte, tanmateix, que en el text del 2010 simplement s'indica la possibilitat que en el futur es pugui emprar cabazitaxel com a tractament de segona línia per a recidiva després de docetaxel.

Regional Drug and Therapeutics Centre-NHS- The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer (febrer 2011): malgrat l'avantatge en supervivència, es requereixen dades addicionals sobre el perfil de seguretat del fàrmac. Es consideren d'utilitat dades sobre l'impacte del fàrmac en la qualitat de vida per establir el posicionament terapèutic del fàrmac.

5.5. Avaluacions per organismes independents:

NICE (TA255) (maig 2012)

Cabazitaxel en combinació amb prednisona o prednisolona no està recomanat per al tractament del càncer de pròstata metastàtic hormonorefractari prèviament tractat amb un esquema de quimioteràpia que contingui docetaxel.

El Comitè del NICE va concloure que cabazitaxel complia dos dels tres criteris establerts pel NICE per considerar-lo un *end of life treatment*. Tot i això, per justificar que complia el tercer criteri, el laboratori va presentar diferents models matemàtics, on es demostrava, en tots ells, que l'allargament de la vida produït per cabazitaxel era de 3 mesos o més. El Comitè va concloure que una millora mitjana de més 3 mesos en la mitjana d'SG havia estat demostrada de forma robusta i que, per tant, es complien tots els criteris d'*end of life*. No

obstant això, l'ICER per AVAQ guanyat era massa elevat per justificar un ús apropiat dels recursos de l'NHS.

Scottish Medicines Consortium (novembre 2011)

L'SMC no recomana en l'àmbit de l'NHS escocès l'ús de cabazitaxel en combinació amb prednisona o prednisolona en el tractament del càncer de pròstata metastàtic resistent a la castració, que ha progressat durant o després d'una quimioteràpia basada en docetaxel.

La justificació del laboratori del cost del tractament amb relació al seu benefici en salut no va ser suficient perquè l'SMC l'acceptés.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En els estudis realitzats fins a la comercialització, els efectes adversos més freqüents són anèmia (97,8%), leucopènia (96,2%), neutropènia (94,0%), trombocitopènia (47,7%), diarrea (46,6%), fatiga (36,7%), nàusees (34,2%), vòmits (22,4%), astènia (20,5%), restrenyiment (20,5%), dolor abdominal (17,3%), hematúria (16,7%), dolor d'esquena (16,2%) i anorèxia (15,9%).

Els efectes adversos més comuns grau 3-4 a pacients tractats amb cabazitaxel van ser: neutropènia (81,7%), leucopènia (68,2%), anèmia (10,6%) i neutropènia febril (7,3%).

S'han notificat morts per neutropènia. S'han de monitorar els valors de neutròfils i no s'ha d'administrar cabazitaxel si el recompte de neutròfils és ≤ 1.500 cèl·lules/mm³.

6.2. Seguretat. Assaigs clínics comparatius

Les morts per causes diferents a la progressió de la malaltia dins dels 30 dies de l'última dosi es van registrar en 18 (5%) dels pacients tractats amb cabazitaxel i 3 (< 1%) dels pacients tractats amb mitoxantrona (RAR 6,00 [1,78 a 20,20] 25 [16 a 59]).

A la taula adjunta, s'hi exposa la incidència comparada d'efectes adversos en l'assaig TROPIC.

de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2; 376(9747):1147-54.				
Resultats de seguretat grau 3-4				
Variable de seguretat avaluada en l'estudi	Cabazitaxel (N=371)	Mitoxantrona (N=371)	RAR (IC 95%). Diferència risc absolut *	NNH o NND (IC 95%) *
Qualsevol reacció adversa grau 3-4	208 (56,1%)	139 (37,5%)	18,6% (11,5% a 25,7%)	6 (4 a 9)
HEMATOLÒGIQUES				
-Neutropènia febril	303 (82%) 28 (8%)	215 (58%) 5 (1%)	23,7% (17,3% a 30,1%) 6,2% (3,3% a 9,1%)	5 (4 a 6) 19 (12 a 44)
-Leucopènia	253 (68%)	157(42%)	25,9% (19,0% a 32,8%)	4 (4 a 6)
-Anèmia	39 (11%)	18 (5%)	5,7% (1,8% a 9,5%)	18 (11 a 56)
NO HEMATOLÒGIQUES				

- Diarrea	23 (6%)	1 (<1%)	5,9% (3,4% a 8,4%)	17 (12 a 30)
- Fatiga	18 (5%)	11 (3%)	1,9% (-0,9% a 4,7%)	54 (22 a -112)
- Vòmits	6 (1,6%)	0	1,6% (0,3% a 2,9%)	62 (35 a 334)
- Astènia	17 (5%)	9 (2%)	2,2% (-0,5% a 4,8%)	47 (21 a - 200)
- Dolor abdominal	7 (1,9%)	0	1,9% (0,5% a 3,3%)	54 (31 a 201)
- Infeccions del tracte urinari	6 (1,6%)	4 (1,1%)	0,5% (-1,1% a 2,2%)	75 (41 a 501)
- Obstruccions uretrals	5 (1,3%)	0	1,3% (0,2% a 2,5%)	
- Pneumònia	9 (2,4%)	3 (<1%)	1,6% (-0,2% a 3,4%)	
- Dolor d'esquena	14(3,8%)	11 (3%)	0,8% (-1,8% a 3,4%)	
- Dolor d'ossos	3 (< 1%)	9 (2,4%)	-1,6% (-3,4% a 0,2%)	
- Dolor a les extremitats	6 (1,6%)	4 (1,1%)	0,5% (-1,1% a 2,2%)	
- Artràlgies	4 (1,1%)	4 (1,1%)		
- Insuficiència renal	8 (2,2%)	0	2,2% (0,7% a 3,6%)	47 (28 a 143)
- Hematúria	7 (1,9%)	1(< 1%)	1,6% (0,1% a 3,1%)	62 (33 a 1001)
- Deshidratació	8 (2,2%)	3 (< 1%)	1,3% (-0,4% a 3,1%)	
- Embolisme pulmonar	7 (1,9)	8 (2,2%)	-0,3% (-2,3% a 1,8%)	
- Trombosi venosa profunda	7 (1,9%)	3 (<1%)	1,1% (-0,6% a 2,7%)	

En l'estudi, no es permetia l'ús profilàctic de factors estimulants de colònies durant el primer cicle, però sí (a discreció de l'investigador) després de produir-se neutropènia de 7 dies o més de durada o neutropènia complicada per febre o infecció. L'anàlisi posterior dels autors de l'ús de filgrastim va indicar que el percentatge de neutropènia grau ≥ 3 en aquells pacients que no van rebre filgrastim va ser similar (44,6% cabazitaxel i 38,4% mitoxantrona+prednisona). Filgrastim es va utilitzar més en el grup de cabazitaxel, de forma estadísticament significativa. D'un total de 3.246 cicles (1.881 cabazitaxel, 1.365 mitoxantrona) de forma profilàctica es va administrar filgrastim en 588 cicles de cabazitaxel i en 118 de mitoxantrona i de forma terapèutica en 149 vs. 69 pacients, respectivament. El percentatge de cicles de cabazitaxel amb neutropènia de grau ≥ 3 va ser inferior quan es va utilitzar filgrastim de forma profilàctica que com a tractament (27,47% vs. 57,7%, $p < 0,001$). Aquesta disminució també es va detectar en el grup de mitoxantrona (9,3% vs 33,3% $p < 0,001$). Partint d'aquests resultats s'emet la recomanació d'ús de factors en pacients en risc.

El fabricant recomana que s'ha de considerar la profilaxi primària amb filgrastim en pacients amb factors clínics d'alt risc: edat >65 anys, mal estat general, episodis previs de neutropènia febril, radioteràpia intensiva prèvia, estat nutricional deficient o altres comorbiditats greus prèvies que el predisposin a un augment de complicacions derivades de la neutropènia prolongada. Així mateix, l'ús terapèutic de filgrastim i la profilaxi secundària s'ha de considerar en pacients amb major risc de complicacions per neutropènia.

Divuit pacients (5%) en el grup de cabazitaxel van morir durant els 30 dies posteriors a l'última infusió, 17 d'ells a causa d'un efecte advers. Set pacients van morir a causa de neutropènia o a les seves conseqüències clíniques. En aquest sentit, el Comitè de Vigilància de Dades i Seguretat (CVDS) en resposta a l'excés precoç de morts en l'estudi TROPIC va aconsellar una adherència estricta al protocol existent respecte al retard i modificació de la dosi, i al tractament de la neutropènia segons les normes de l'ASCO.

Partint dels resultats de l'estudi de fase II, el perfil de seguretat de cabazitaxel a una dosi <25 mg/m² va ser més favorable que amb la dosi ≥ 25 mg/m². Per obtenir més informació sobre l'eficàcia comparada d'ambdues dosis, el laboratori està realitzant un assaig clínic obert que compara les dosis de cabazitaxel de 20 mg/m² i 25 mg/m² com a tractament de segona línia en pacients amb càncer de pròstata avançat (Estudi PROSELICA/NCT01308580).

Actualment hi ha assaigs clínics en curs que ajudaran a concretar el perfil de seguretat del fàrmac.

6.3. Fonts secundàries sobre seguretat

No se'n disposa.

6.4. Precaucions d'ús en casos especials

- Contraindicacions

- Cabazitaxel no s'ha d'administrar en pacients amb un recompte de neutròfils inferior a 1.500/mm³.
- Està contraindicat en pacients amb història d'hipersensibilitat a cabazitaxel o a altres fàrmacs que continguin polisorbato 80 en la seva formulació.
- No s'ha d'administrar en pacients amb insuficiència hepàtica (bilirubina total \geq LSN, o GPT i/o GOT \geq 1,5 x LSN).
- No s'ha d'administrar a dones embarassades (categoria D de l'FDA).

- Precaucions

Ancians:

Partint de la població de l'anàlisi farmacocinètic, no es van detectar diferències significatives en la farmacocinètica de cabazitaxel entre pacients < 65 anys (n=100) i majors (n=70).

Dels 371 pacients amb càncer de pròstata tractats amb cabazitaxel cada 3 setmanes en combinació amb prednisona, 240 pacients (64,7%) eren majors de 65 anys, mentre que 70 pacients (18,9%) tenien \geq 75 anys. No hi ha diferències globals en efectivitat entre pacients \geq 65 anys i més joves.

Els pacients grans (\geq 65 anys) podrien patir amb més facilitat certes reaccions adverses, sobretot de tipus hematològic. La incidència de neutropènia, fatiga, astènia, pírèxia, mareig, infeccions del tracte urinari i deshidratació ocorren amb una freqüència \geq 5% major en pacients amb 65 anys o més comparat amb els pacients més joves.

Insuficiència renal:

No s'han realitzat assaigs en insuficiència renal. Partint de la població de l'anàlisi farmacocinètic, no s'han observat diferències significatives en depuració en pacients amb insuficiència renal mitjana ($50 \text{ mL/min} \leq$ depuració de creatinina ([CLcr]) < 80 mL/min) i moderada ($30 \text{ mL/min} \leq$ CLcr < 50 mL/min). No hi ha dades de pacients amb insuficiència renal greu (CLcr < 30 mL/min) o insuficiència renal terminal. S'ha de tenir precaució en pacients amb insuficiència renal greu i insuficiència renal terminal.

Insuficiència hepàtica:

No s'han realitzat assaigs en insuficiència hepàtica. La seguretat de cabazitaxel no s'ha avaluat en pacients amb insuficiència hepàtica. Com cabazitaxel es metabolitza extensament al fetge, la insuficiència hepàtica és probable que augmenti les concentracions de cabazitaxel. Els pacients amb insuficiència hepàtica (bilirubina total \geq LSN, o GPT i/o GOT \geq 1,5 x LSN) es van excloure de l'assaig clínic aleatoritzat.

Pediatria:

La seguretat i efectivitat de cabazitaxel no s'han establert en pacients pediàtrics.

- Interaccions:

Fàrmacs que poden incrementar les concentracions plasmàtiques de cabazitaxel.

Inhibidors del CYP3A4: cabazitaxel es metabolitza de manera important pel CYP3A. Encara que no s'han portat a terme estudis d'interaccions formals de cabazitaxel, l'administració concomitant d'inhibidors potents del CYP3A (p. ex., ketoconazole, itraconazole, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazole), pot augmentar les concentracions de cabazitaxel. Per això, l'administració concomitant s'ha d'evitar. S'ha de tenir precaució amb l'ús concomitant d'inhibidors moderats del CYP3A.

Fàrmacs que poden disminuir les concentracions plasmàtiques de cabazitaxel.

Inductors del CYP3A4: encara que no s'han dut a terme estudis d'interaccions formals de cabazitaxel, l'administració concomitant d'inductors forts (p. ex. fenitoïna, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) pot disminuir les concentracions de cabazitaxel. Per això, l'administració concomitant s'ha d'evitar. A més, els pacients han d'evitar prendre l'herba de Sant Joan.

6.5. Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció i introducció d'un nou fàrmac

Medicament citostàtic per via parenteral que s'ha de manipular segons els procediments de cada centre per assegurar la protecció de l'operador i la manipulació asèptica.

No s'ha de confondre amb altres medicaments del mateix grup terapèutic: paclitaxel, docetaxel.

7. Àrea econòmica

7.1. Cost tractament/dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Només s'inclou el cost del fàrmac. No s'inclouen els costos de la premedicació ni els costos associats a l'administració a hospital de dia. No es té en compte l'aprofitament de vials, ni els costos indirectes de la patologia.

Comparació de costos del tractament avaluat davant altres alternatives				
	Cabazitaxel**	Mitoxantrona	Abiraterona	Docetaxel
Preu unitari *	3.944,20 €/vial	78,2 €/vial	27,26 €/comp	Vial 20 mg: 45,73 € Vial 80 mg: 182,9 €
Posologia	25 mg/m ² cada 3 setmanes	12 mg/m ² cada 3 setmanes	1.000 mg cada 24h	75 mg/m ² cada 21 dies
Dosi (1,7 m ²)	42,5 mg (1 vial)	20,4 mg (1 vial)	1.000 mg (4 comp)	128 mg

Cost cicle	3.944,20 €	78,2 €	3271,2€	320,11 €
Cost per 6 cicles de tractament	23.665,2 €	469,2 €	19.627,2 €	1.920,66 €
Cost incremental (diferencial) respecte la teràpia de referència	23.196 €	Tractament de referència	19.158 €	1.451,46 €
* Preu de cabazitaxel, docetaxel i abiraterona segons nomenclator del CatSalut de gener 2013. Preu mitoxantrona segons PVL.				

**S'ha de tenir en compte l'ús de filgrastim com a profilaxi primària o secundària. Segons dades de l'estudi es va associar filgrastim en el 39% dels pacients amb cabazitaxel, de forma profilàctica, a partir del 2n cicle, en el 31%, i com a tractament en el 8% dels pacients).

Preu segons el nomenclator del CatSalut filgrastim 30 MU= 63,13 €, 48 MU= 105,73 €

Cost tractament (30 MU) 5-7 dies= 315,65-441,91 €

Cost tractament (48 MU) 5-7 dies= 528,65-740,11 €

A l'estudi TROPIC, l'estudi de registre de cabazitaxel, la mitjana de cicles de tractament amb cabazitaxel va ser de 6.

A l'estudi COU-AA-301, l'estudi de registre d'abiraterona, la mitjana de cicles de tractament amb abiraterona va ser de 8.

7.2. Cost-eficàcia incremental (CEI). Dades pròpies

Referència	Variable avaluada	Eficàcia de cabazitaxel	Eficàcia de mitoxantrona	Diferència d'eficàcia	Cost incremental	CEI per mes de vida guanyat	CEI per any de vida guanyat
Estudi TROPIC	Supervivència global (mesos)	15,1 (14,1 - 16,3)	12,7 (11,6 - 13,7)	2,4 mesos (0,2 anys)	23.196 € (mitjana de 6 cicles iniciats)	9.665 €	115.280 €

El cost eficàcia incremental per any de vida guanyat és de 115.280 €.

Referència	VARIABLE avaluada	NNT	Cost incremental	CEI (IC95%)*
Estudi TROPIC	Supervivència global a 1 any	RAR=11% NNT=9 (IC95%: 6-16)	23.196 € (mitjana de 6 cicles iniciats)	208.764 € (139.176-371.136)

* La probabilitat estimada de supervivència a l'any, partint de la corba de Kaplan-Meier, és d'un 61% per a cabazitaxel i un 50% per a mitoxantrona. Partint d'aquestes dades, podem calcular l'NNT= 9 (IC 95%:6-16).

L'avaluació econòmica ens indica que necessitarem tractar 9 pacients amb cabazitaxel per obtenir un pacient addicional viu a l'any, amb un cost-eficàcia incremental de 208.764 €.

Les dades d'eficàcia disponibles per a cabazitaxel no estan ajustades per qualitat de vida.

7.3. Cost-eficàcia incremental en estudis publicats

No se'n disposa.

7.4. Estimació del nombre de pacients/any candidats al tractament en l'hospital, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals

Segons Borràs i col·laboradors, el càncer de pròstata (CP) és el tumor més freqüent en homes a Catalunya. Així mateix, el càncer de pròstata és un dels més prevalents en homes espanyols, tant a un com a cinc anys, i suposa el 15,48% de tots els tumors a un any i el 15,2% a cinc anys. La seva incidència augmenta amb l'edat, ja que es diagnostiquen el 90% dels casos en majors de 65 anys.

Durant el període 1998-2002 es van diagnosticar a Catalunya 3.049 casos nous anuals i la taxa d'incidència de càncer de pròstata durant aquest període va ser de 50,9 per 100.000 habitants (població estàndard europea). Si comparem amb dades prèvies de la incidència a Catalunya (1993-1997), s'observa que en aquests últims anys s'ha produït un augment marcat en la incidència del càncer de pròstata.

Troblem variabilitat en les dades publicades en la literatura, sobre el percentatge de pacients amb afectació extraprostàtica en el moment del diagnòstic. Les dades indiquen que això succeeix entre el 10-30% dels pacients. D'altra banda, s'estima que en el cas de CP metastàtic, en el 80% dels casos després d'un període inicial de resposta al tractament (aproximadament 12-18 mesos) passen a ser hormonorefractaris en els 2-4 anys posteriors.

Si suposem que en el moment del diagnòstic entre un 10 i un 30% dels pacients presenten metàstasis i que aproximadament el 80% dels pacients amb càncer metastàtic presenten refractarietat al tractament hormonal en 2-4 anys. D'aquests, aproximadament el 50% rebran una primera línia de quimioteràpia amb docetaxel. Per estat funcional i comorbiditats, només el 50% de pacients que progressin a docetaxel seran candidats a tractament de segona línia. El rang estimat de pacients candidats a una segona línia de tractament a Catalunya és d'entre 152-457 pacients/any.

7.5. Estimació de l'impacte econòmic global a nivell autonòmic/estatal

Conseqüentment podríem estimar l'impacte econòmic global a nivell de Catalunya.

Estimació del nombre de pacients/any candidats al tractament a nivell estatal, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals		
Nombre anual de pacients	Cost incremental per pacient vs mitoxantrona	Impacte econòmic anual
152-457	23.196 €	3.525.792 – 10.600.572 €

S'estima que durant un any seran tractats a nivell de Catalunya un total de 152 a 457 pacients amb cabazitaxel. El cost anual addicional serà de 3,5 a 10,6 milions d'euros. El nombre estimat de pacients que obtindran benefici durant el període d'un any serien en el rang entre 17 i 51 pacients (NNT = 9).

8. Bibliografia

1. Jevtana® CHMP assessment report 20 January 2011 EMA/CHMP/666332011.
2. Summary of opinion (initial authorisation). Jevtana®.EMA/26276/2011.
3. Fitxa tècnica Jevtana®. Food and Drug Administration (FDA). Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf
4. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Jevtana®, application number 201023. Disponible a:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201023s000SumR.pdf
5. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
6. De Bono JS, Logothetis C, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus low dose prednisone improves overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy: results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Ann Oncol.* 2010; 21 (suppl 8): Abstract LBA5.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate cancer v 1.2013. Accés: Febrer 2013.
8. Scher HI, Logothetis C, Molina A. Improved survival outcomes in clinically relevant patients subgroups from COU-AA-301, a phase 3 study of Abiraterone plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy. Abstract ASCO. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 4).
9. Altman D, Andersen PK. Calculating the Lumber needed to treat for trials where the outcome is estafi to event. *BMJ* 1999; 319: 1492-5.
10. La situació del càncer a Espanya. 1975-2006. Madrid: Institut Salut Carlos III. 2009.http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer.jsp.
11. Borràs J, Gispert R, Domènech J, Clèries R. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de próstata. *Med Clin.* 2008; 131: 78-82
12. Mottet N, et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración. *Actas Urol Esp.* 2011. doi:10.1016/j.acuro.2011.03.011
13. J. S. De Bono, S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J. H. Machiels, L. Shen, A. O. Sartor, For the TROPIC investigators A subgroup analysis of the TROPIC trial exploring reason for discontinuation of prior docetaxel and survival outcome of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Poster Discussion Session .Congreso Cancer Genitourinario 2011.
14. M. Ozguroglu, S. Oudard, A. O. Sartor, S. Hansen, J. P. H. Machiels, L. Shen, J. S. de Bono, for the TROPIC Investigators G-CSF prophylaxis reduces the occurrence of neutropenia in men receiving cabazitaxel plus prednisone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the TROPIC study. Poster A38 presented at 2011 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL, USA, 17–19 February 2011
15. Altman D, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to event. *BMJ* 1999; 319:1492-5
16. Heidenreich, H-J Scholz, I. van Oort, S. Bavbek, S. Mueller, P. Albers, M. Ozguroglu, J. Gschwend, E. Ecstein-Fraisse. Cabazitaxel Plus Prednisone for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with a Docetaxel-Containing Regimen: Interim Analysis Results from an Ongoing Compassionate-Use Programme. Abstract 7044. ESMO, Estocolmo, 23-27 Septiembre 2011

17. Khosravi Shahi P., G. Pérez Manga G. Càncer de pròstata metastàtic. *Oncología*, 2006; 29 (10):398-404.