

# Inmunoterapia activa para el tratamiento del cáncer de próstata

Revisión sistemática

Informe de síntesis de  
tecnologías emergentes

Active immunotherapy for the  
treatment of prostate cancer: A  
systematic review of the  
literature. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2010 / 2-6

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



Alc. Aranda de Encarnación  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Ministerio de Economía y Competitividad



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

Plan de Calidad  
para el Sistema Nacional  
de Salud





# Inmunoterapia activa para el tratamiento del cáncer de próstata

Revisión sistemática

Informe de síntesis de  
tecnologías emergentes

Active immunotherapy for the  
treatment of prostate cancer: A  
systematic review of the  
literature. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011 /2-2

Tejada Valdez, Dennis Raquel

Inmunoterapia activa para el tratamiento del cáncer de próstata.  
Dennis Raquel Tejada Valdez y Aurora Llanos Méndez —  
Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de  
Andalucía, 2012.

62 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e  
investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e  
Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias)

1. Neoplasias de la próstata / inmunología 2. Neoplasias de la  
próstata / terapia I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía.  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España.  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España.  
Ministerio de Economía y Competitividad

**Autores: Dennis Raquel Tejada Valdez y Aurora Llanos Méndez**

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

**Edita:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Avda. Luis Montoto,,89. 4ª planta  
4107 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-96990-98-2

**NIPO:** 725-12-035-7 (MINECO). 680-12-077-0 (MSSSI)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Inmunoterapia activa para el tratamiento del cáncer de próstata

Revisión sistemática

Informe de síntesis de  
tecnologías emergentes

Active immunotherapy for the  
treatment of prostate cancer: A  
systematic review of the  
literature. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2011 /2-2

# Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

Índice de tablas y figuras.....	7
Puntos clave.....	9
Key points .....	11
Descripción de la tecnología.....	13
Características clínicas .....	21
Justificación .....	25
Objetivos .....	27
Metodología .....	29
Búsqueda.....	29
Criterios de selección de los artículos recuperados.....	30
Resultados .....	31
Resultado de la búsqueda .....	31
Descripción de la población.....	34
Descripción de la intervención .....	37
Evaluación de la calidad de los estudios.....	37
Principales resultados .....	39
Riesgos y Seguridad .....	41
Estudios en marcha.....	42
Aspectos económicos .....	47
Discusión .....	49
Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación.....	51
Referencias .....	53
Anexos .....	59
Anexo 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata .....	59
Anexo 2. Estrategia de búsqueda .....	61
Anexo 3. Selección de la búsqueda.....	63
Anexo 4. Escala de actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG).....	64



# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características de los participantes en los ensayos clínicos .....	36
Tabla 2. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos.....	38
Tabla 3. Resultados de los estudios incluidos.....	41



# Puntos clave

- El cáncer de próstata es la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres en el mundo. A pesar de la alta incidencia de curación en estadios iniciales de la enfermedad, en estadios avanzados las alternativas para un tratamiento curativo siguen siendo objeto de una gran variedad de investigaciones.
- Dentro de las actuales líneas de investigación se encuentra el desarrollo de alternativas basadas en inmunoterapia activa (vacunas terapéuticas), la cual pretende potenciar el sistema inmunológico frente a la enfermedad ya existente para que sea capaz de destruir las células tumorales. Actualmente se cuenta con 5 tipos: vacunas de células dendríticas, vacunas de combinaciones virales, vacunas de células completas, vacunas basadas en antígenos y vacunas de DNA.
- Para evaluar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia activa en la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata metastásico asintomático o mínimamente sintomático resistentes a la castración hormonal, se realizó una revisión sistemática. En ella se incluyeron 9 documentos: 4 informes de síntesis, 1 revisión sistemática de baja calidad y 4 ensayos clínicos en fase II y III de alta calidad, en los cuales se estudiaron las vacunas de células dendríticas (Provenge®) y las de combinaciones virales (Prostvac®).
- Los principales resultados obtenidos para las vacunas de células dendríticas, mostraron diferencias significativas en la mediana de la supervivencia global entre el grupo intervención (26 meses) y el grupo placebo (21 meses), mientras que el tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue similar en ambos grupos (entre 10-14 semanas).
- Para las vacunas de combinaciones virales la supervivencia fue de 25 meses frente a 16 meses en el grupo placebo (HR 0,56; p=0,006), y un tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 15 semanas, semejante en ambos grupos.
- Para los dos tipos de preparados, el 65% de los eventos adversos fueron leves. La presencia de eventos cerebrovasculares se encontró en menos del 2% de los participantes.



# Key points

- Prostate cancer is the second leading cause of cancer related death in men worldwide. Despite the high cure rate in early stages of the disease, in advanced stages the alternatives for a curative treatment continue to be the object of an extensive variety of research.
- The development of alternative therapies based on active immunotherapy (therapeutic vaccines) are the current lines of research. Immune based therapy seeks to strengthen the body's immune response against the disease to be able to destroy the tumor cells. There are currently 5 types: vaccinations of dendritic cells, viral vector vaccines, whole cells vaccines, vaccinations based on antigens, and plasmid DNA vaccines.
- To evaluate the safety and effectiveness of active immunotherapy in patient survival with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic prostate cancer castration-recurrent, a systematic review was carried out. Nine documents were included: 4 synthesis reports, 1 low quality systematic review and 4 high quality phase II and III controlled clinical trials, in which the vaccines of dendritic cells (Provenge®) and of viral combinations (Prostvac®) were studied.
- The main results obtained for the vaccines of dendritic cells, showed significant differences in the median of global survival between the intervention group (26 months) and the placebo group (21 months). However, time to disease progression was similar in both groups (from 10 to 14 weeks).
- For the vaccines of viral combinations the survival was 25 months against 16 months in the placebo group (HR 0.56; p=0.006), and time to disease progression was 15 weeks, similar in both groups.
- For both types of vaccines, 65% of the adverse effects were mild. The presence of cerebral-vascular events was found in less than 2% of the participants.



# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Inmunoterapia activa (vacunas terapéuticas) para el tratamiento del cáncer de próstata. Las vacunas terapéuticas que se encuentran actualmente comercializadas o en diversas fases de investigación son:

- Vacuna sintetizada a partir de células dendríticas (Sipuleucel-T, PROVENGE<sup>®</sup>, Dendreon Corporation).
- Vacuna de combinación viral (PROSTVAC<sup>®</sup>, Bavarian Nordic).
- Vacuna de células completas (GVAX<sup>®</sup>, ONY-P1<sup>®</sup>).
- Vacuna basada en antígenos (vacuna de péptidos PSMA y TARP, vacuna de péptidos TARP 27-35 y 29-37-9V).
- Vacuna de DNA (pTVG-HP).

## Descripción de la tecnología

A diferencia de las vacunas preventivas, las terapéuticas están diseñadas para combatir la enfermedad ya existente. Estas vacunas pretenden inducir o potenciar el sistema inmunológico para que respondan frente al cáncer, provocando una destrucción de las células tumorales y una regresión de la enfermedad<sup>1</sup>.

Por ello, lo más importante para el desarrollo de una vacuna terapéutica contra el cáncer es identificar adecuadamente los antígenos asociados al tipo tumoral e identificar la vía más adecuada para provocar una respuesta inmune. En el caso del cáncer de próstata, se ha descrito que varios péptidos derivados del antígeno prostático específico (PSA) —expresado exclusivamente en las células epiteliales prostáticas y virtualmente en todos los cánceres de próstata adenomatosos—, son presentados por el HLA-A2 e inducen la activación de los linfocitos T citotóxicos específicos *in vitro*<sup>2</sup>. A parte de este, muchos otros antígenos asociados al cáncer de próstata están siendo estudiados como posibles puntos de actuación, como son<sup>3</sup>: la fosfatasa ácida prostática (PAP), el antígeno específico prostático de membrana (PSMA), el antígeno de

células madre prostático (PSCA), el potencial de receptor transitorio p8 (Trp-p8), el antígeno epitelial de seis-transmembrana de la próstata (STEAP), la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-rp), la transcriptasa inversa de la telomerasa humana (hTERT) y el receptor gamma de células T (TARP)<sup>4</sup>.

Actualmente, se están estudiando cinco métodos básicos para presentar estos antígenos específicos a fin de despertar una respuesta inmune<sup>4</sup>:

## Vacunas autólogas basadas en células dendríticas (DC)

Estas vacunas utilizan las células dendríticas del propio paciente, componente importante del sistema inmune, que tienen como función unirse al antígeno y presentárselo a las células T para que estas últimas produzcan una respuesta inmunológica frente al antígeno.

La elaboración de esta vacuna autóloga incluye las siguientes fases<sup>5</sup>:

- Se aíslan, mediante leucoféresis, células mononucleares procedentes de entre 1,5 y 2 litros de la sangre del paciente.
- Estas células mononucleares son enviadas al laboratorio, se extraen las células dendríticas (incluyendo células presentadoras de antígenos, células T, monocitos, células B y células *natural killers*) y se cultivan con una fusión de proteínas, llamada PA2024 (que consiste en la unión de la PAP al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)), dando como resultado la activación de las células presentadoras de antígenos.
- El cultivo se realiza durante 36-44 horas a 37° C.
- Finalmente el exceso de antígenos es retirado del producto final y las células resultantes son suspendidas en 250 ml de Ringer Lactato.

Cada dosis contiene como mínimo 50 millones de células presentadoras de antígenos [CD54+] activadas con PAP-GM-CSF.

Se administran 3 dosis de la vacuna, en intervalos de 2 semanas, por vía intravenosa.

## Vacunas de combinación viral

Estas vacunas están compuestas por dos preparados diferentes (vacuna rV-PSA y vacuna rF-PSA) al utilizar dos virus de la familia del Poxvirus. Estos virus se alteran genéticamente al introducir en su DNA el código del PSA, más tres moléculas co-estimuladoras, B7.1, ICAM-1 y Lfa-3 (llamado TRICOM)<sup>2</sup>.

La vacuna rV-PSA (Vaccinia-PSA-TRICOM) se elabora mediante ingeniería genética introduciendo en la región timidina quinasa de una de las cadenas de DNA de la cepa Wyeth del virus *vaccinia* una copia del DNA del PSA humano. El vial estéril contiene  $3,51 \times 10^8$  unidades formadoras de placas (PFU) de virus por 0,3 ml de tampón fosfato salino, con un suplemento de 10% de glicerol. Esto se almacena a  $-70^\circ \text{C}$  hasta el día de la vacunación.

La vacuna rF-PSA (Fowlpox -PSA-TRICOM) se elabora mediante ingeniería genética introduciendo en una región no esencial del virus salvaje Fowlpox una copia del DNA del PSA humano. El vial estéril contiene  $1,782 \times 10^9$  PFU de virus por 0,6 ml de solución salina (utilizando como tampón la fosfatasa), con un suplemento de 10% de glicerol. Esta se almacena a  $-70^\circ \text{C}$  hasta el día de la vacunación. El día de la vacunación se retiran 0,2 ml solución de virus del vial, alcanzando una concentración viral final de  $2,34 \times 10^8$  PFU. Se almacena a  $-70^\circ \text{C}$  hasta el día de la vacunación. Finalmente, se retiran 0,5 ml de solución viral, quedando  $1,5 \times 10^9$  PFU de virus<sup>2</sup>.

Como inmunomodulador se utilizan 100  $\mu\text{g}$  de GM-CSF, vía subcutánea a 5 mm del lugar de vacunación, el día de la administración de la vacuna y los tres días subsiguientes<sup>2</sup>.

La administración de la vacuna se realiza con una primera dosis de Vaccinia-PSA-TRICOM vía intradérmica en la parte superior del brazo, seguida por 6 dosis mensuales de Fowlpox-PSA-TRICOM estimulante vía intramuscular en la parte superior del brazo<sup>2</sup>.

## Vacunas de células completas

Es una vacuna que utiliza las células tumorales modificadas genéticamente para estimular el sistema inmune. Después de la intervención quirúrgica, las células tumorales de los pacientes son extraídas de la masa tumoral y reprogramadas genéticamente para producir GM-CSF. Las células son luego irradiadas para eliminar su capacidad tumorigénica y son reinyectadas en el paciente. Después de la inoculación, el sistema inmune del paciente realiza un ataque coordinado frente a los múltiples antígenos

asociados al tumor que se encuentran presente en la superficie de las células. Estas, estimulan las células inmunológicas específicas para atacar cualquier célula tumoral viva que presente el mismo antígeno asociado al tumor<sup>1</sup>.

## Vacunas basadas en DNA

Es una vacuna que utiliza el plásmido de bacterias en los cuales se encripta el DNA del antígeno prostático PAP. Se administra en conjunto con GM-CSF como adyuvante. Este plásmido de DNA, estimula el sistema inmune por su interacción con el receptor 9 Toll-like, un receptor encontrado en las células presentadoras de antígenos. Se administra por vía subcutánea<sup>3</sup>.

## Vacunas basadas en antígenos

Esta vacuna utiliza los péptidos o carbohidratos del propio antígeno<sup>4</sup>. Contiene uno o más antígenos (ej.: TARP y PSMA) en combinación con un inmuno-adyuvante. Después de la administración, los antígenos estimulan las células citotóxicas del paciente frente al antígeno que expresan las células tumorales, dando como resultado una citotoxicidad celular sobre la línea celular tumoral.

## Estado de desarrollo de la tecnología

Actualmente, la única vacuna que se encuentra comercializada desde abril de 2010 es la vacuna autóloga de células dendríticas: Provenge<sup>®</sup> (Sipuleucel-T), aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico asintomático o mínimamente sintomático resistente a la castración (refractario a hormonas)<sup>6</sup>.

El resto de vacunas se encuentran aún en fase de investigación. La vacuna de recombinación de virus (Prostvac-VF<sup>®</sup>) se encuentra en fase III, ONY-P1<sup>®</sup> en fase II y la investigación sobre la vacuna de células completas GVAX<sup>®</sup> se encuentra detenido en fase III por presentar una alta mortalidad en el grupo intervención.

## Difusión

Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) está siendo utilizada en diversos hospitales de Estados Unidos. El sistema sanitario público americano (*The Centers for*

*Medicare & Medicaid Services*) aún estudia la posibilidad de incluirla dentro de su listado de medicamentos con cobertura económica pública<sup>7</sup>.

El resto de vacunas se encuentran en fase de investigación, por lo que su difusión se limita a los centros que están llevando a cabo las mismas.

## Tecnologías alternativas

Las opciones de tratamiento actual del cáncer próstata van a depender del estadio del cáncer y de su dependencia a hormonas o no<sup>8</sup>:

### Cáncer de próstata hormonodependiente

- *Vigilancia activa*: es el manejo conservador del cáncer de próstata, que incluye una decisión activa de no dar tratamiento al paciente inmediatamente y darle un seguimiento cercano, hasta llegar a un umbral de progresión. En este caso las opciones de tratamiento tienen la intención de ser curativas. Esta justificado su uso en pacientes asintomáticos de edad avanzada o con enfermedades concomitantes.
- *Prostatectomía radical*: tratamiento quirúrgico que consiste en extirpar la glándula prostática completa y realizar una resección de ambas vesículas seminales, dejando los márgenes libres de células tumorales<sup>8</sup>. Este procedimiento muchas veces se acompaña de disección de los nódulos linfáticos pélvicos bilaterales. Está indicado en hombres con cáncer de próstata localizado y esperanza de vida mayor de 10 años. De forma opcional se puede emplear en pacientes seleccionados con cáncer de próstata localizado con puntuación baja en la escala de Gleason (Gleason 8-10 o PSA >20) (La escala de Gleason es un sistema que mide el grado de agresividad del cáncer de próstata: 2-4 escasa agresividad, crecimiento lento; 5-7 agresividad intermedia; 8-10 alta agresividad)<sup>9</sup>.
- *Radioterapia*: la radioterapia conformacional 3D se ha convertido en el tratamiento con objetivo curativo de elección para pacientes con cáncer de próstata localizado, la cual consiste en irradiar un volumen de tres dimensiones guiado por técnicas de imagen como TAC y con un software para calcular la dosis necesaria para el volumen al que va a ser aplicado, incluyendo los márgenes<sup>10</sup>. Esta técnica permite delimitar mejor el área a tratar, disminuyendo así

la afectación de los tejidos circundantes. Se recomienda la utilización de la radioterapia tridimensional en combinación con el tratamiento de privación de andrógenos ya que aumenta la supervivencia un total de 3 años en el cáncer de próstata localizado avanzado. La radiación externa inmediatamente después de una prostatectomía radical con tumor localizado y localmente avanzado (afectación de ambos lóbulos de la glándula), aumenta la supervivencia libre de enfermedad, tanto bioquímica como clínica, principalmente si los márgenes están libres de células cancerígenas<sup>10</sup>.

- *Criocirugía*: es una técnica de congelación que induce la muerte celular mediante la deshidratación celular, la ruptura de las membranas celulares a través de los cristales de hielo, la ruptura vascular y microtrombosis, con su consecuente isquemia, y por último mediante apoptosis celular. Los dos agentes criogénicos más utilizados son Argón líquido (pEE -punto de ebullición específica- de -186°C) y nitrógeno líquido (pEE de -196°C). Se realizan dos ciclos de congelación hasta obtener una temperatura de -40° C en el centro de la glándula y en el paquete neurovascular. Esta técnica está indicada en aquellos pacientes con cáncer de próstata confinado a la glándula prostática y a aquellos que tienen una extensión tumoral mínima cerca de la próstata.
- *Terapia hormonal*: la base de la terapia hormonal deriva de que fisiológicamente las células prostáticas dependen de la estimulación de andrógenos para crecer, funcionar y proliferar, especialmente de la testosterona<sup>11</sup>. Si las células prostáticas son suprimidas por estimulación androgénica, estas sufren apoptosis. Cualquier tratamiento que resulte en supresión androgénica es referida como terapia de privación androgénica. La supresión de andrógenos que puede ser llevada a cabo mediante:
  1. castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o médica (análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante -LHRH-) o
  2. utilizando antiandrógenos.

Además, estos dos métodos de supresión de andrógenos pueden ser combinados para realizar un bloqueo completo de andrógenos (máximo o total). La terapia de supresión de andrógenos se ha

convertido en el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados, a pesar de su toxicidad.

Cuando a pesar de la utilización de todos los tratamientos anteriormente descritos la enfermedad sigue evolucionando, el cáncer de próstata pasa a clasificarse como hormono independiente o resistente a la castración.

## Cáncer de próstata hormono independiente

Actualmente no existe tratamiento curativo para pacientes con cáncer de próstata avanzado no dependientes de hormonas, el cual se define como:

- Niveles de testosterona séricos de castración (testosterona  $<50$  ng/dL ó  $<1,7$  nmol/L).
- Tres incrementos consecutivos de PSA, semanas alternas, resultando en dos aumentos del 50% del basal, con una PSA  $>2$  ng/mL.
- Retirada de anti-androgenos durante al menos 4 semanas.
- Progresión de PSA, a pesar de las manipulaciones hormonales consecutivas.

*Quimioterapia:* es el tratamiento de elección en el cáncer de próstata que se ha extendido fuera de la glándula a pesar de los tratamientos de supresión hormonal. Actualmente, docetaxel es el tratamiento de primera línea para el tratamiento efectivo del cáncer de próstata resistente a la castración<sup>12</sup>. Se administra  $75$  mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada tres semanas más  $5$  mg de prednisona dos veces al día, diariamente. En estudio de Tannock *et al*<sup>13</sup>, los pacientes tratados con docetaxel presentaron una supervivencia media de  $18,9$  meses frente a  $16,5$  meses en el grupo mitozantrone (medicamento aprobado por la FDA como tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado). Sin embargo, presenta muchos efectos secundarios serios debido a su efecto tóxico no específico<sup>13</sup>.



# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Terapéutica.

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

## Indicaciones

Las vacunas terapéuticas están indicadas para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático asintomático o mínimamente sintomático resistente a los tratamientos hormonales.

Para la estadificación del cáncer de próstata es necesario conocer el alcance físico que tienen las células tumorales, medido a través de biopsias. El método de clasificación TNM (ver Anexo 1) incluye la extensión del tumor (T), la presencia de afectación nodular o no (N) y la presencia de metástasis (M). También son necesarios los niveles plasmáticos de PSA y la puntuación de la escala de Gleason.

## Estadios del cáncer de próstata<sup>14</sup>

- Estadio I: el cáncer se encuentra sólo en la próstata, con unos niveles de PSA < 10ng/dl y puntuación de Gleason ≤ 6.
- Estadio II: el cáncer está más avanzando que en el estadio I, pero no se ha extendido fuera de la próstata. Se divide en estadio IIa y IIb.
  - Estadio IIa:
    - se detecta mediante biopsia con punción aspiración por aguja fina (PAAF), con niveles de PSA <20 y una puntuación de Gleason de 7, o

- se detecta mediante biopsia con PAAF, con niveles de PSA  $\geq 10$  pero  $< 20$  y una puntuación de Gleason  $\leq 6$ , o
  - se encuentra en la mitad o menos de un lóbulo de la próstata, con niveles de PSA  $\geq 10$  pero  $< 20$  y una puntuación de Gleason  $\leq 6$ , o
  - se encuentra en más de la mitad de un lóbulo de la próstata, con niveles de PSA  $< 20$  y una puntuación de Gleason  $\leq 7$ , o
  - se encuentra en más de la mitad de un lóbulo de la próstata y se desconocen los niveles de PSA y la puntuación de Gleason.
- Estadio IIb:
    - se encuentra en ambos lóbulos de la próstata, con cualquier nivel de PSA y con puntuación de Gleason entre 2 y 10, o
    - no palpable durante el examen digital del recto, ni visible por medio de imágenes ni se ha diseminado fuera de la próstata, con niveles de PSA  $\geq 20$  y una puntuación de Gleason entre 2 y 10, o
    - no palpable durante el examen digital del recto, ni visible por medio de imágenes ni se ha diseminado fuera de la próstata, con cualquier nivel de PSA y una puntuación de Gleason  $\geq 8$ .
- Estadio III: el cáncer se diseminó más allá de la cápsula externa de la próstata en uno o ambos lados y se puede haber diseminado hasta las vesículas seminales, con cualquier nivel de PSA y una puntuación de Gleason entre 2 y 10.
  - Estadio IV: cualquier nivel de PSA y la puntuación de Gleason entre 2 y 10. Además, el cáncer:
    - se diseminó más allá de las vesículas hasta los tejidos u órganos cercanos.
    - además de diseminarse a los tejidos cercanos afecta los ganglios linfáticos cercanos, o
    - se diseminó hasta tejidos lejanos, como ganglios linfáticos y los huesos.

## Número de pacientes

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado y es la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres. A nivel mundial la incidencia del cáncer de próstata en 2008 fue de 13,6% (899.102 casos nuevos por 100.000 hombres/año), con una mortalidad de 6,1% (258.133 por 100.000 habitantes/año)<sup>15</sup>. En Europa, la incidencia para este mismo año fue de 20,9% (379.000 casos nuevos por 100.000 habitantes/año), con una mortalidad de 9,1% (94.080 por 100.000 habitantes/año)<sup>16</sup>, mientras que en España fue de 21,1% (25.231 por 100.000 habitantes/año), con una mortalidad del 9,2% (6.062 por 100.000 habitantes/año)<sup>17</sup>. A pesar de ser el tipo de cáncer más diagnosticado y la alta tasa de incidencia, gracias a la detección temprana y la administración de un tratamiento curativo oportuno, la mortalidad es baja, siendo causada principalmente por la evolución a estadios avanzados de la enfermedad resistente a las terapias actuales, principalmente a los tratamientos de supresión hormonal.



# Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

A pesar de que el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en hombres, la supervivencia a 5 años es cercana al 100% para aquellos con enfermedad localizada o regional, en parte debido al diagnóstico temprano y las mejoras de los tratamientos. Sin embargo, se estima que el 20-40% van a padecer una progresión de la enfermedad requiriendo terapias de supresión de andrógeno, que incluye castración médica o quirúrgica. En estadios avanzados de la enfermedad, la supervivencia a los 5 años es menor de 50%<sup>18</sup>. Con el fin de desarrollar alternativas terapéuticas efectivas para estos últimos, se han estado desarrollando investigaciones en base a la utilización de inmunoterapia activa, la cual pretende, por diversos mecanismos, aumentar la actividad inmunológica de los pacientes que ya padecen el cáncer, a fin de que sean capaces de atacar las células cancerígenas. Ante la posibilidad de encontrar tratamientos alternativos frente al cáncer de próstata en estadios avanzados, se justificaría evaluar la evidencia disponible sobre la inmunoterapia activa en este tipo tumoral.



# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con esta revisión se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

**¿Es segura y eficaz la inmunoterapia activa para aumentar la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata?**

Los objetivos específicos se centran en valorar la seguridad y eficacia de la inmunoterapia activa en el aumento de la supervivencia, tiempo hasta la progresión de la enfermedad y respuesta inmune de los pacientes con cáncer de próstata.



# Metodología

## Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta mayo de 2011: MedLine, EMBASE y Web of Science. También se buscó en el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov<sup>a</sup>. Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials*<sup>b</sup> y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>c</sup>.

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, la OMS, los *Centers for Disease and Prevention Control* (CDC), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 2.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad<sup>19</sup> y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos y para revisiones sistemáticas adaptada por CASP España (CASPe)<sup>20</sup>.

---

<sup>a</sup> <http://clinicaltrial.gov/>

<sup>b</sup> <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

<sup>c</sup> <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

# Criterios de selección de los artículos recuperados

## Criterios de inclusión

- **Población:** hombres con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata.
- **Intervención:** inmunoterapia activa.
- **Comparación:** tratamiento estándar o placebo.
- **Resultados:** seguridad y eficacia, medidas como supervivencia, tiempo hasta la progresión o respuesta inmune.
- **Diseño:** revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados fase II y III.

## Criterios de exclusión

- Artículos no originales: cartas al editor, revisiones narrativas, artículos de opinión.
- *Abstract* de congreso.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *in vitro* o *ex vivo*.
- Estudios con población contenida en otro estudio en los que no se aportan resultados significativamente relevantes.
- Idioma diferente a inglés, francés, español ó italiano.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Tras la realización de una búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos bibliográficas se recuperaron un total de 358 artículos, de los cuales 114 estaban duplicados. Al leer el título y resumen de los 244 restantes se excluyeron 226 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Se leyeron a texto completo 18 de los cuales se eligieron 9 para ser incluidos en el análisis (Anexo 3). Además, se utilizaron algunos documentos procedentes de las páginas web de diversas instituciones para la realización de la introducción y discusión.

## Descripción y calidad de los artículos

Los artículos que se incluyeron para el análisis fueron 4 informes de síntesis<sup>3,4,21,22</sup>, 1 revisión sistemática<sup>23</sup> y 4 ensayos clínicos aleatorizados<sup>24-27</sup>.

## Informes de síntesis

El *Instituto ECRF*<sup>3</sup> realizó un informe de síntesis, con fecha de búsqueda desde 1966 hasta enero de 2011. La búsqueda incluyó las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PubMed y Cochrane Library para identificar ensayos clínicos. Recuperaron y leyeron a texto completo 71 artículos, de los cuales 3 ensayos clínicos<sup>24-26</sup> en fase III acerca de Sipuleucel-T fueron incluidos para su análisis. Estos 3 artículos también se encuentran recogidos en el presente informe. Los autores concluyeron que los ensayos clínicos incluidos mostraron un aumento de la supervivencia de 4,1-4,5 meses en pacientes con cáncer de próstata metastásico mínimamente sintomático o asintomático resistentes a la castración en comparación con el uso de placebo. Los autores destacaron que los diferentes estudios no realizaron una comparación de la seguridad y eficacia de Sipuleucel-T<sup>®</sup> frente a docetaxel y/o cabazitaxel.

*The Blue Cross y Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-Based Practice Center* realizó un informe de síntesis<sup>4</sup>, con fecha de búsqueda hasta agosto de 2009. La búsqueda incluyó las bases de datos de MEDLINE y la página web ClinicalTrials.gov. Incluyeron para su análisis 2 ensayos clínicos<sup>25-26</sup> en fase III que estudiaron Sipuleucel-T,

(ambos incluidos en el presente informe) y concluyeron que su uso no previene la progresión del cáncer de próstata pero que está probablemente asociado a un aumento de la supervivencia. El mismo grupo de investigadores, en 2010 realizaron una nueva revisión<sup>21</sup> sobre los resultados de la terapia con Sipuleucel-T, con fecha de búsqueda hasta julio de 2010, en las bases bibliográficas de MEDLINE, EMBASE y *Cochrane Controlled Trials Register*. Recuperaron 47 artículos de los cuales 14 fueron leídos a texto completo. Seleccionaron 3 estudios<sup>24-26</sup> (incluidos en el presente informe) que fueron incluidos en el análisis de las indicaciones aprobadas por la FDA. También incluyeron documentos de otras fuentes para examinar las indicaciones de vacuna sin marca registrada, así como información de un análisis en conjunto de 4 estudios comparativos para realizar el análisis de los efectos adversos de Sipuleucel-T. Los autores concluyeron que los datos de los tres ensayos clínicos de Sipuleucel-T fueron consistentes en relación al aumento de la supervivencia. No obstante, la interpretación de estos ensayos clínicos estaba dificultada por el diseño original, ya que tenían como primera intención evaluar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y no la supervivencia; además señalaron la poca evidencia que presentaban sobre las posibles interacciones con otros tratamientos, como la quimioterapia.

El Programa de Evaluación de Tecnologías del *Veterans Affairs* estadounidense realizó un informe de síntesis<sup>22</sup>, con fecha de búsqueda hasta junio 2010, en las bases bibliográficas PubMed, EMBASE, MEDLINE, Current Contents, the Cochrane Library y el [clinicalguideline.gov](http://clinicalguideline.gov). Recuperaron 227 artículos de los cuales 20 fueron leídos a texto completo. Sólo dos fueron incluidos para el análisis<sup>25-26</sup> (incluidos en el presente informe). Los autores concluyeron que Sipuleucel-T presentó una ventaja de 4,1 meses de supervivencia, sobre todo en pacientes que presentaron títulos de anticuerpos de más de 400 de PAP, pero no en aquellos que tuvieron una proliferación de células T en respuesta al PAP medido a las 6 semanas.

## Revisión sistemática

Draube *et al.*<sup>23</sup> realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre la vacunación terapéutica a base de células dendríticas en pacientes con cáncer de próstata y cáncer renal.

Realizaron una búsqueda sistemática en la base de datos bibliográfica Medline desde 1987 hasta diciembre de 2010. Identificaron 268 ensayos clínicos de los cuales seleccionaron 17 relacionados con cáncer de próstata para el análisis. Se incluyeron ensayos clínicos que utilizaran células

dendríticas, que incluyeran al menos 6 pacientes, publicados entre enero 2000 y diciembre 2010, en idioma inglés. Se excluyeron estudios de seguimiento y ensayos clínicos en los que se utilizaran células dendríticas alogénicas. No presentaron resultados de evaluación de calidad de los artículos.

En cuanto a los resultados, el 76% obtuvo una respuesta inmune celular positiva frente al antígeno específico. La respuesta clínica se encontró documentada en 181 pacientes con cáncer de próstata con un rango de beneficio clínico (definido como pacientes con cualquiera de las siguientes respuestas: completa, parcial, mixta o enfermedad estable) de 54%. Además, los investigadores realizaron un análisis conjunto con los datos de 231 pacientes procedentes de los 17 estudios a través de una regresión logística, con el objetivo de evaluar la influencia, en el rango de beneficio clínico, de las siguientes variables: respuesta inmune celular, dosis total de células dendríticas, respuesta inmune humoral, edad y vía de administración. El resultado más relevante obtenido fue la influencia significativa de la respuesta inmune celular en el rango de beneficio clínico (OR=10,6; IC95%: 2,5-44,1).

## Artículos originales

Los cuatro artículos originales seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados que se encontraban en fase II/III. En tres de ellos se llevó a cabo inmunoterapia activa a partir de células dendríticas autólogas<sup>24-26</sup>, comparado con placebo, mientras que en otro la inmunoterapia activa se realizó a través de combinaciones virales<sup>27</sup>, comparado con la administración viral sin el vector.

Todos los estudios se llevaron a cabo en Estados Unidos, siendo principalmente patrocinados por la industria farmacéutica.

Los resultados estudiados fueron:

- a) *Tiempo de supervivencia global*, entendiéndose como días de supervivencia los transcurridos desde la primera vacunación hasta el fallecimiento o hasta la finalización del seguimiento (34-36 meses). Las curvas de supervivencia se calcularon por el método Kaplan-Meier y se compararon mediante el test long-rank, estimando las HR en base a un modelo de regresión de Cox<sup>25</sup> (estratificado ajustado por niveles de PSA y LDH<sup>24</sup> o por uso de bifosfonatos<sup>27</sup> y no ajustado en el caso de Higano *et al.*<sup>26</sup>) Además, algunos autores realizaron un análisis de sensibilidad para evaluar el efecto del tratamiento en base características basales que podrían actuar como factores pronósticos (PSA, lactato

dehidrogenasa, etc). Para ello utilizaron modelos bivariantes multivariantes (modelo de regresión de Cox)<sup>25,26</sup>.

b) *Tiempo hasta la progresión de la enfermedad*, definido como el período que transcurre desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad. Para la detección de la progresión de la enfermedad se realizaron:

- pruebas de imagen (TAC) revisadas por dos investigadores independientes, en las semanas 6, 14, 26 y 34, después cada semana hasta la finalización,
- determinación sanguínea de PSA en el mismo día de realización de la prueba de imagen,
- así como la detección de la función inmune a través del I14 y 26.

Se consideró como progresión de enfermedad si se detectó un aumento del 50% del tamaño de la lesión primaria, aparición de nuevas lesiones, al menos dos nuevas lesiones en el escáner de nueva fractura patológica, compresión de médula espinal, aparición de dolor relacionado con el cáncer con una correlación anatómica probada por imágenes.

El efecto del tratamiento fue evaluado mediante el test log-rank estimando los HR con un modelo de regresión de Cox (estratificado no ajustado en el trabajo de Kantoll *et al.*<sup>27</sup> y ajustado por uso de bifosfonatos en el de Kantoll *et al.*<sup>27</sup> ajustado en el de Higano *et al.*<sup>29</sup>).

c) *Respuesta inmune* utilizando como medida el índice de estimulación de células T y la presencia de anticuerpos por encima de 400 frente al antígeno PSA y PAP.

## Descripción de la población

En cada uno de los estudios evaluados se incluyeron pacientes con carcinoma de próstata metastático asintomático o mínimamente sintomático refractario a la hormonoterapia. Además, se incluyeron pacientes con testosterona  $> 5\text{ng/ml}$ , testosterona  $< 50\text{ng/dl}$ , progresión de la enfermedad determinada por PSA o pruebas de imágenes, esperanza de vida  $\geq 3$  meses.

El número de pacientes incluidos fue entre 64 y 512 y las edades estuvieron comprendidas entre los 47 y 94 años, con una mediana de 72 años.

La situación basal de los participantes antes de ser incluidos en el estudio fue similar en todas las poblaciones. Para poder formar parte de los ensayos clínicos todos debían tener las funciones orgánicas básicas conservadas y tener una puntuación de 2 ó menos en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* de EE.UU. validada por la OMS<sup>d</sup> (Anexo 4).

---

<sup>d</sup> *ECOG Performance Status*, escala y criterios utilizados por médicos e investigadores para evaluar la progresión de los pacientes, evaluando como afecta la enfermedad a las habilidades para vivir el día a día de los pacientes y determinar el adecuado tratamiento y pronóstico<sup>28</sup>.

**Tabla 1. Características de los participantes en los ensayos clínicos**

Características	Vacunas basadas en células dendríticas						Vacunas basadas en combinación de virus	
	Kantoff 2010 <sup>24</sup>		Small 2006 <sup>25</sup>		Higano 2009 <sup>26</sup>		Kantoff 2010 <sup>27</sup>	
	Sipuleucel-T	Placebo	Sipuleucel-T	Placebo	Sipuleucel-T	Placebo	Prostvac-VF	Placebo
N	341	171	82	45	65	33	82	40
Edad (mediana)	72	70	73	71	70	71	71.5	79
% Raza blanca	89,4	91,2	89	93,3	90,8	93,9	86,6	82,5
% con escala ECOG=0	82,1	81,3	75,6	82,2	78,5	69,7	68,3	67,5
% Gleason < 7	75,4	75,4	61	55,6	68,7	51,5	64,6	65
% Metástasis óseas	50,7	43,3	42,7	26,7	47,7	30,3	45*	52*
% Metástasis partes blandas	7,0	8,2	6,1	8,9	10,8	21,2	9,8	0
% Metástasis en ambos	41,9	48,5	51,2	64,4	41,5	48,5	45	48
% Uso bifosfonato	48,1	48,0	3,7	6,7	ND	ND	42,7	40
% Quimioterapia previa	19,6	15,2	3,7	8,9	11,1	9,1	ND	ND
PSA ng/ml (mediana)	51,7	47,2	46	47,9	61,3	44	36	45
PAP U/L (mediana)	2,7	3,2	7	6,5	4,5	5,1	ND	ND
Fosfatasa alcalina U/L	99	109	102	92	140	105	100	115
LDH U/L (mediana)	194	193	173,5	172	187	179	194	205
Criterios de exclusión	Tratamiento corticoides, Metástasis viscerales, >2 sesiones de quimioterapia, Radioterapia, Dolor óseo con opioide, Cirugía previa (excepto castración), Bifosfonatos en los 28 días previos, Fractura patológica, Compresión medula espinal							

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PSA: antígeno prostático específico; PAP: fosfatasa ácida prostática; LDH: lactato deshidrogenasa, ND: no datos.  
 \* Datos pertenecientes a % de metástasis de nódulos linfáticos.

Metástasis visceral,  
 Quimioterapia previa,  
 Dolor óseo con opioide,  
 Inmunosupresión,  
 Alergias a vacunas,  
 Terapia hormonal actual

Tratamiento corticoides, Metástasis visceral,  
 Quimioterapia, Radioterapia, Dolor óseo con opioide,  
 Cirugía previa, Bifosfonatos, Inmunoterapia

## Descripción de la intervención

### Vacuna de células dendríticas autólogas

En los ensayos clínicos en los que se estudió el fármaco Sipuleucel-T®<sup>24-26</sup> (vacuna de células dendríticas autólogas) se dividieron a los participantes en dos grupos, con una distribución 2:1 Sipuleucel-T *versus* placebo. A ambos grupos se les realizó una leucoféresis 48 horas antes del tratamiento. El placebo se elaboró utilizando 1/3 de las células presentadoras de antígenos extraídas de la leucoféresis, sin cultivarlas con PAP-GM-CSF. Se administraron 3 dosis de vacuna con Sipuleucel-T® al grupo intervención y 3 dosis de preparado placebo al grupo control, en las semanas 0, 2 y 4. Los participantes fueron previamente medicados con acetaminofén 650 mg y difenhidramina 50 mg, 30 minutos antes de la infusión intravenosa. Fueron seguidos durante 36 meses.

### Vacuna de combinación viral

En el ensayo clínico<sup>27</sup> en el que se utilizó la vacuna a base de combinación viral se dividieron a los participantes en dos grupos, con una distribución 2:1. En el grupo Prostavac® se administraron 7 dosis en los días 1, 14, 28, 56, 84, 112 y 140. Para la primera dosis se utilizó el preparado rV-PSA-TRICOM ( $2 \times 10^8$  PFU) seguido de rF-PSA-TRICOM ( $1 \times 10^9$  PFU), combinándose con 100 µg de GM-CSF. En el grupo control se administró la primera dosis del virus inactivado vaccinia sin vector ( $2 \times 10^8$  pfu) seguida del virus inactivado Fowlpox sin vector ( $1 \times 10^9$  PFU), combinándose con solución salina en lugar de GM-CSF. Todos fueron seguidos durante 34 meses.

## Evaluación de la calidad de los estudios

Todos los ensayos clínicos evaluados fueron considerados de alta calidad, obteniendo 4 ó 5 puntos en la escala de Jadad.

- Todos los ensayos clínicos incluidos en el análisis fueron aleatorizados mediante un procedimiento explícito.
- Todos los estudios fueron muy similares en las características basales de los pacientes y criterios de inclusión y exclusión. No obstante, se realizaron análisis de sensibilidad para comprobar el

efecto del tratamiento en función de las diferentes características basales que podrían actuar como factores pronósticos.

- Small *et al.*<sup>25</sup> declararon la baja potencia estadística para detectar las diferencias en la supervivencia al no tratarse del objetivo principal del estudio.
- Sólo dos artículos<sup>24,27</sup> presentaron un escaso número de pérdidas en el seguimiento, realizándose solo en uno<sup>24</sup> análisis por intención de tratar.
- A pesar de que en los estudios de vacunas de células dendríticas no se especificó el tipo de enmascaramiento que existió, se puede entender que han sido doble ciego, ya que explicaron que se les proporcionó información a los participantes sobre el grupo al que fueron aleatorizados después de la progresión de la enfermedad. Además, los investigadores que realizaron la revisión de la progresión de enfermedad no conocían a qué grupo estaba asignado el paciente.
- Sólo uno de los estudios<sup>26</sup> presentó una muestra inferior a 100 participantes (98 participantes), existiendo en los demás una muestra suficiente para obtener resultados extrapolables.

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos**

Autor /Año	Sesgo de selección		Sesgo de realización y detección		Sesgo de desgaste			Jadad
	Asignación aleatoria	Ocultación secuencia	Tratamiento igual entre grupos	Cegado	Pérdida	Causas de las pérdidas	Análisis por intención de tratar	
<b>Kantoff 2010</b> <sup>24</sup>	Sí 2:1	Sí	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Paciente Evaluación de resultados	Sí GI: 5 GC: 1	No datos	Sí	4
<b>Small 2006</b> <sup>25</sup>	Sí 2:1	Sí	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Paciente Evaluación de resultados	No	No procede	No procede	5
<b>Higano 2009</b> <sup>26</sup>	Sí 2:1	Sí	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Paciente Evaluación de resultados	No	No procede	No procede	5
<b>Kantoff 2010</b> <sup>27</sup>	Sí 2:1	Sí	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Paciente Evaluación de resultados	Sí GI: 2 GC:1	No datos	No	4

# Principales resultados

## Tiempo de supervivencia global

### Vacuna de células dendríticas autólogas

En todos los ensayos clínicos se midió el tiempo de supervivencia a los 34-36 meses.

Dos de los estudios<sup>24,25</sup> presentaron una diferencia de las medianas de supervivencia de entre 4,1 y 4,5 meses superior en el grupo intervención (mediana de 25,8 y 25,9 meses) que en el grupo placebo (mediana de 21,7 y 21,4 meses), con HR ajustada (PSA y LDH) para muerte de 0,78 (IC 95% 0,61-0,98) y HR para supervivencia de 1,70 (IC 95% 1,13-2,56) respectivamente. En el análisis de sensibilidad, el efecto del tratamiento fue consistente cuando se evaluaron más de 20 características basales<sup>24</sup>. La regresión de Cox identificó 5 variables clínicas (LDH, PSA, número de metástasis óseas, peso y localización de la enfermedad) como altamente predictivas de la supervivencia global<sup>25</sup>.

En el estudio de Higanó *et al.*<sup>26</sup>, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa (mediana de 19 vs. 15,7 meses entre el grupo intervención y el grupo placebo, respectivamente; HR para supervivencia: 1,27 [IC 95%: 0,78-2,07]). No obstante, después de ajustar por las características basales de la población (LDH, PSA, localización de la enfermedad, número de metástasis óseas y peso), el modelo de regresión de Cox mostró un aumento de la magnitud de las diferencias a favor de los pacientes tratados con Sipuleucel-T (HR ajustada 1,92, IC 95% 1,09-3,35;  $p=0,023$ ).

### Vacuna de combinación viral

En el ensayo clínico de Kantoff *et al.*<sup>27</sup> se presentó una mediana de supervivencia de 25,1 y 16,6 meses en el grupo intervención y el grupo control, respectivamente, con un HR para muerte: 0,56 (IC 95%: 0,37 – 0,85;  $p = 0,0061$ ). Se realizó un análisis de sensibilidad, no evidenciándose una modificación del efecto por ninguno de los factores analizados.

## Tiempo hasta la progresión de la enfermedad

### Vacuna de células dendríticas autólogas

No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los estudios (mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad de 10,9-14,6 semanas en el grupo intervención vs. 9,9-14,4 en el grupo placebo; HR entre 0,95-1,45;  $p>0,05$ ).

### Vacuna de combinación viral

El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 3,8 meses (15 semanas) en el grupo intervención y 3,7 meses (15 semanas) en el grupo placebo, sin encontrar significación estadística (HR estratificada 0,88; IC 95%: 0,57-1,38;  $p=0,6$ ).

## Respuesta inmune

### Vacuna de células dendríticas autólogas

En el ensayo clínico realizado por Kantoff *et al.*<sup>24</sup>, la respuesta inmune fue medida a través de los títulos de anticuerpos que se desarrollaron frente a al antígeno PA2024 o PSA y PAP, identificándose como respuesta positiva títulos superiores a 400.

La respuesta frente al PSA en el grupo intervención fue positiva en el 66,2% de los pacientes vs. al 2,9% de los del grupo placebo. Frente al PAP fue positiva en el 28,5% de participantes del grupo intervención y 1,4% del grupo placebo.

A las 6 semanas, se midió la respuesta de proliferación de células T, donde se evidenció una respuesta frente al PSA en el 73% del grupo intervención y en el 12,1% del grupo placebo. Frente a la PAP se encontró una respuesta positiva en el 27,3% del grupo intervención y en 8% del grupo placebo.

Para los estudios de Small *et al.*<sup>25</sup> y de Higanó *et al.*<sup>26</sup> los resultados de la respuesta inmune fueron valorados para el conjunto de todos los participantes, midiéndose a través de la reducción de los niveles de PSA, encontrando una reducción  $\geq 50\%$  en el 3,4% y  $\geq 25\%$  en el 1,36% en el grupo intervención. No se identificó una reducción de los niveles de PSA en los participantes del grupo placebo.

## Vacuna de combinación viral

En el ensayo clínico de Kantoff *et al.*<sup>27</sup> no se detectaron anticuerpos frente al PSA. No se evaluó la respuesta de las células T.

Tabla 3. Resultados de los estudios incluidos							
Vacunas de células dendríticas							
Autor y año	Grupo pacientes	Supervivencia (meses)		Tiempo de progresión (semanas)		Respuesta inmune >400 anticuerpos	
		Mediana (rango)	Hazard Ratio (IC95%)	Mediana	Hazard ratio (IC95%)	PSA (%)	PAP (%)
Kantoff 2010 <sup>24</sup>	Sipuleucel-T (n=341)	25,8	0,78 (0,61-0,98)	14,6	0,95 (0,77-1,17)	66,2	28,5
	Placebo (n=171)	21,7	p=0,03	14,4	p=0,63	2,9	1,4
Small 2006 <sup>25</sup>	Sipuleucel-T (n=82)	25,9 (20-31,9)	0,59* (0,39-0,88) p=0,01	11,7 (9,1-16,6)	0,69* (0,47-1,01) p=0,052	ND	ND
	Placebo (n=45)	21,4 (12,3-25,8)		10,0 (8,7-13,1)		ND	ND
Higano 2009 <sup>26</sup>	Sipuleucel-T (n=65)	19,0 (13,6-31,9)	0,79* (0,48-1,28) p=0,331	10,9 (9,3-17,7)	0,92* (0,59-1,45) p=0,719	ND	ND
	Placebo (n=33)	15,7 (12,8-25,4)		9,9 (8,4-18,0)		ND	ND
Vacunas basadas en virus							
Kantoff 2010 <sup>27</sup>	Prostvac® (n=82)	25,1	0,56 (0,37-0,82) p=0,0061	3,8	0,88 (0,57-1,98) p=0,60	0	0
	Placebo (n=40)	16,6		3,7		0	0

\* Hazard ratio e intervalo de confianza se presentan como 1/Hazard Ratio de los resultados publicados, para hacer coincidir la interpretación de todos los estudios. En estos señalados la HR fue calculada como el riesgo de sobrevivir. ND: no datos. PSA: antígeno prostático específico; PAP: fosfatasa ácida prostática

## Riegos y Seguridad

### Vacuna de células dendríticas autólogas

En el estudio Kantoff *et al.*<sup>24</sup>, el 98% de los participantes presentó algún efecto adverso, el 65,2% de los cuales fueron leves o moderados (grado 1 y 2 según los Criterios de Toxicidad<sup>29</sup> del *National Cancer Institute* versión 2.0, donde el grado 1 representa tener menor gravedad). En el grupo intervención predominaron efectos adversos como escalofríos, fiebre,

dolor de cabeza, cuadros pseudogripales, mialgia, hipertensión, hiperhidrosis y dolor creciente.

Los efectos adversos mayores de grado 3 se presentaron en el 6,8% del grupo intervención y en el 1,8% del grupo placebo. Un paciente del grupo Sipuleucel-T presentó un efecto adverso en grado 4 (bacteriemia asociada a catéter). Además, el 2,4% de estos participantes presentaron algún evento cerebrovascular frente al 1,8% en el grupo placebo (no datos de significación estadística).

El análisis de la seguridad de los estudios Higano *et al.*<sup>26</sup> y Small *et al.*<sup>25</sup> se realizó con los datos integrados de ambos estudios, evaluándose todos los pacientes que recibieron al menos una leucoféresis. El 98,6% de los participantes del grupo intervención sufrieron al menos un evento adverso, de estos el 33,3% fueron de grado 3 ó 4. En cambio, el grupo control presentó 2,5% menos efectos adversos, de los cuales el 27,6% fueron de grado 3 ó 4. Los eventos cerebrovasculares documentados como efectos adversos o como causa de muerte fueron encontrados en el 7,5% del grupo intervención y en el 2,6% en el grupo control.

## Vacuna de combinación viral

En el estudio de Kantoff *et al.*<sup>27</sup>, en general la vacuna fue bien tolerada. El efecto adverso más frecuente fue reacción en el lugar de la inyección (58,5% y 55% en el grupo intervención y placebo, respectivamente), seguido de efectos adversos sistémicos como fatiga, fiebre y náusea. Dos pacientes del grupo placebo sufrieron efectos adversos que provocaron su salida del estudio, uno de ellos desarrolló edema labial recurrente después de la segunda y la tercera dosis de vacuna, y el segundo desarrolló múltiples efectos adversos graves como púrpura trombocitopenia trombótica e infarto de miocardio. Según los autores, estos casos estaban posiblemente asociados al tratamiento.

## Estudios en marcha

Al realizar la búsqueda de los ensayos clínicos que se encuentran en marcha activos en el [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) se han identificado 20 estudios.

## Vacunas autólogas basadas en células dendríticas (DC)

- *Trial of vaccine therapy in curative resected prostate cancer patients using autologous dendritic cells loaded with mRNA from primary prostate cancer tissue, hTERT and surviving.* (NCT01197625). Fase I/II. Fecha estimada de finalización del estudio: septiembre de 2021.
- *Sipuleucel-T in metastatic castrate resistant prostate cancer (CRPC) patients previously treated on Dendreon Study P-11* (NCT00779402). (NCT01338012). Fase II. Fecha estimada para la medición de los primeros resultados: marzo de 2017.

## Vacunas de combinación viral

- *A trial of PROSTVAC +/- GM-CSF in men with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC).* (NCT01322490). Fase III. Fecha estimada de finalización: agosto de 2015.
- *Vaccine therapy with PROSTVAC/TRICOM and Flutamide versus Flutamide alone to treat prostate cancer.* (NCT00450463). Fase II. Fecha estimada de finalización: noviembre de 2012.
- *153Sm-EDTMP with or without a PSA/TRICOM vaccine to treat men with androgen-insensitive prostate cancer.* (NCT00450619). Fase II. Fecha estimada de finalización: diciembre de 2012.
- *Docetaxel and Prednisone with or without vaccine therapy in treating patients with metastatic hormone-resistant prostate cancer.* (NCT01145508). Fase II. Fecha estimada de finalización de recolección de datos para los primeros resultados: septiembre de 2011.
- *Phase II study of adenovirus/PSA vaccine in men with hormone - refractory prostate cancer (APP22).* (NCT00583024). Fase II. Fecha estimada de finalización: mayo de 2012.
- *Phase II study of Adenovirus/PSA vaccine in men with recurrent prostate cancer after local therapy APP21.* (NCT00583752). Fase II. Fecha estimada de finalización: mayo de 2012.

## Vacunas de células completas

- *Androgen ablation therapy with or without vaccine therapy in treating patients with prostate cancer.* (NCT00771017). Fase II. Fecha estimada de finalización de recolección de datos para los primeros resultados: abril de 2010.
- *An open label phase I study to eval the safety and tolerability of a vaccine (GI-6207) consisting of whole, heat-killed recombinant Saccharomyces Cerevisiae (Yeast) genetically modified to express CEA protein in adults with metastatic CEA-expressing.* (NCT00924092). Fase I. No presenta fecha estimada de finalización.

## Vacunas basadas en DNA

- *Two-arm study of a DNA vaccine encoding Prostatic Acid Phosphatase (PAP) in patients with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer.* (NCT00849121). Fase II. Fecha estimada de finalización: marzo de 2014.
- *Dose finding study of a DNA vaccine delivered with intradermal electroporation in patients with prostate cancer.* (NCT00859729). Fase I/II. Fecha estimada de finalización: septiembre de 2011.
- *Phase II PAP Plus GM-CSF versus GM-CSF alone for non-metastatic prostate cancer.* (NCT01341652). Fase II. Fecha estimada de finalización: abril de 2027.

## Vacunas basadas en antígenos

- *Vaccine therapy in treating patients with progressive stage D0 prostate cancer.* (NCT00908258). Fase I. Fecha estimada de finalización de recolección de datos para los primeros resultados: junio de 2009.
- *Vaccine therapy in treating patients with metastatic, progressive prostate cancer.* (NCT00616291). Fase I. Fecha estimada de finalización de recolección de datos para los primeros resultados: abril de 2016.

- *NY-ESO Phase I study for prostate cancer. (NCT00711334).* Fase I. fecha estimada de finalización: diciembre de 2016.
- *Efficacy and safety study of the therapeutic vaccine PEP223 in prostate cancer patients. (NCT00895466).* Fase I. Fecha estimada de finalización de recolección de datos para los primeros resultados: diciembre de 2009.
- *PSMA and TARP peptide vaccine with Poly IC-LC adjuvant in HLA-A2 (+) patients with elevated PSA after initial definitive treatment. (NCT00694551).* Fase I. Fecha estimada de finalización: julio de 2014.
- *Study of IMF-001 in patients with malignancies expressing NY-ESO-1. (NCT01234012).* Fase I. Fecha estimada de finalización: diciembre de 2012.



# Aspectos económicos

## Coste por unidad y precio

El coste de Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>), vacuna de células dendríticas autólogas, es aproximadamente \$32.860 por cada infusión. El coste de todo el tratamiento (tres infusiones) podría costar \$97.580. Las leucoféresis necesarias y los procedimientos para la infusión están incluidos en el precio<sup>19</sup>.

## Estudios de evaluación económica

No se recuperaron estudios de evaluación económica.



# Discusión

En la actualidad, varios tipos de vacunas terapéuticas se encuentran en diferentes fases de desarrollo para el tratamiento del cáncer de próstata, todas con el objetivo de obtener un tratamiento adecuado para los pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad, carentes de tratamiento curativo efectivo.

En concordancia con los resultados presentados en los estudios de síntesis<sup>3,4,21,22</sup> identificados, los ensayos clínicos<sup>24-26</sup> recuperados donde se estudió la vacuna de células dendríticas (Sipuleucel-T) demostraron un aumento significativo en la supervivencia global de entre 4,1 a 4,5 meses más en el grupo intervención que en el grupo placebo para los pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la hormonoterapia, resultado consistente cuando se realizaron los análisis de sensibilidad. Sin embargo, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad estuvo entre 10-15 semanas, no obteniéndose una diferencia significativa entre grupos en ninguno de los estudios. El ensayo clínico<sup>27</sup> de la vacuna de combinación viral (Prostvac®) demostró una supervivencia global de 8,5 meses más en el grupo intervención que en el grupo placebo, con un tiempo hasta la progresión de la enfermedad similar entre grupos..

En cuanto a la respuesta inmune frente al PSA y PAP, solo en el estudio de Kantoff *et al.*<sup>24</sup> se demostró una proliferación de células T. Este resultado podría, según el estudio de Draube *et al.*<sup>23</sup>, influir significativamente sobre el rango de beneficio clínico que tienen las diferentes vacunas de células dendríticas. Sin embargo, todavía no se han definido los detalles sobre las características de esos beneficios.

Además, las vacunas terapéuticas fueron seguras, presentándose los efectos adversos en los participantes de los estudios de ambas vacunas como leves o moderados en su mayoría (dolor en el lugar de la punción y síntomas pseudogripales), con una distribución similar en ambos grupos. Asimismo, los eventos adversos graves que se registraron no presentaron diferencias significativas entre los grupos. Observando los efectos adversos presentados y comparándolos con los típicos de un tratamiento con quimioterapia, se podría pensar que el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastático a través de inmunoterapia activa es potencialmente menos agresivo, con lo que se esperaría una mejor calidad de vida de los pacientes tratados con vacunas. Sin embargo, ningún estudio realizó una evaluación de la calidad de vida de los participantes durante el periodo de seguimiento.

La fiabilidad de estos resultados se vio apoyada por la buena calidad metodológica de los ensayos clínicos analizados. Tanto el diseño como el tratamiento estadístico de los datos se calificó como de alta calidad, asegurando la validez del efecto estudiado en la población estudiada.

No obstante, al igual que se expone en los diferentes estudios de síntesis<sup>3,4,21,22</sup> sobre el tema, se han de tener de cuenta las características de nuestra población antes de extrapolar los resultados, ya que los criterios de inclusión de los diferentes estudios fueron restrictivos. Estos se limitaron a incluir pacientes con metástasis (excepto metástasis viscerales), asintomáticos o con síntomas mínimos (los cuales no se definieron) y con buena calidad de vida. Se ha de tener en cuenta que las características clínicas de los pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad que encontramos en la práctica clínica y para los cuales se busca una alternativa terapéutica, en su mayoría tienen una variedad de síntomas asociados a la evolución natural de la enfermedad, quedando, por lo tanto, excluidos de las indicaciones propuestas por los autores. También quedaría pendiente determinar el beneficio de estas terapias innovadoras en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, aunque para estos estadios actualmente existen tratamientos curativos con una alta probabilidad de curación y supervivencia.

Otro aspecto importante poco explorado es la comparación entre estas vacunas y el tratamiento actualmente disponible para el cáncer de próstata en estadios avanzados<sup>30</sup>. Según estudios sobre el fármaco antineoplásico docetaxel<sup>11,13</sup> (último aprobado por la FDA), este presenta una supervivencia de 18,9 meses, lo que serían 3-8 meses menos que las vacunas terapéuticas (Sipuleucel-T o Prostavac®). En los estudios de los dos tipos de vacunas analizadas, la comparación se realizó con sustancias placebo (las cuales no fueron inertes, puesto que una contenía células dendríticas no activadas virus atenuados no modificados), a pesar de existir una alternativa terapéutica recientemente aprobada e incorporada a las diferentes guías de práctica clínica oncológicas por los beneficios que ha demostrado. Sin embargo, a efectos éticos, un gran número de los pacientes que participaron y se encontraron en el grupo placebo fueron tratados con docetaxel una vez que presentaron evolución de la enfermedad, mientras que otros tantos fueron tratados con la fórmula básica de la vacuna utilizada. Además, algunos de los estudios que se encuentran en desarrollo<sup>31</sup> realizan comparaciones con docetaxel u otro fármaco antitumoral, lo que despejaría las dudas sobre los posibles beneficios de la vacuna sobre la quimioterapia.

## Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación

Para la inmunoterapia activa de base de células dendríticas que actualmente se encuentra comercializada en los EE.UU. (Sipuleucel-T, Provenge<sup>®</sup>), la posibilidad de una futura implantación en nuestro medio podrían estar dificultada por la complejidad de la elaboración de la vacuna terapéutica. Para su administración es necesaria la coordinación entre el laboratorio que realizará la vacuna, la extracción de la muestra del paciente y que el paciente esté disponible para asistir al hospital al tercer día para la inoculación. Así mismo, se ha de tener en cuenta el alto coste de cada un de los preparados, así como, el alto coste derivado de la asistencia clínica, ya que es necesario desde un personal específicamente entrenado o la ocupación de camas en hospitales de día, hasta la administración de otros medicamentos necesarios para evitar reacciones adversas. Por todo ello, sería de gran utilidad la realización de estudios de evaluación económica que nos ayuden a identificar los beneficios reales que aportan las diferentes alternativas.

Por otro lado, las investigaciones que se están llevando a cabo para identificar un tratamiento curativo para el cáncer de próstata son prometedoras. Los centros de experimentación intentan identificar la forma de potenciar el propio sistema inmune y siguen tras el desarrollo de nuevos tipos de vacunas terapéuticas<sup>32</sup>. A pesar de esto, se ha de mencionar que estudios en fase III sobre la vacuna de células completas<sup>33,34</sup>, Gvax<sup>®</sup>, han sido finalizados prematuramente, por identificarse una mayor proporción de mortalidad en el grupo intervención. Los resultados de estos estudios no se encuentran publicados en las fuentes bibliográficas accesibles, por lo que no fueron recuperados a través de la búsqueda realizada.

Muchos son los grupos de investigación que apuestan por encontrar un tratamiento curativo y menos agresivo para este cáncer, explotando los conocimientos que hasta ahora se tienen sobre las posibles vías para atacar las células tumorales prostáticas.



# Referencias

1. ECRI Institute. Therapeutic vaccines for prostate cancer. Health Technology Forecast. Plymouth: ECRI Institute. Nov 2011.
2. Kaufman HL, Ang W, Manola J, iPaola RS, o YJ, Weeney C, et al. Phase II randomized study of vaccine treatment of advanced prostate cancer (E7897): A trial of the Eastern Cooperative Oncology group. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2122-32.
3. ECRI Institute. Provenge, an autologous cellular immunotherapy for prostate cancer. [Internet]. Plymouth: ECRI Institute, 2011. URL: <https://members2.ecri.org/Components/Target/Pages/12018.aspx>. Acceso: 2011-06-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/62b2emXqY>)
4. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center. Special Report: Vaccines for the Treatment of Prostate Cancer. [Internet]. Chicago, IL: BlueCross BlueShield Association, 2010. URL: [http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/24/24\\_06.pdf](http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/24/24_06.pdf). Acceso: 2011-06-30 (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/62b23P3x5>)
5. Patel PH, Kockler DR. Sipuleucel-T: a vaccine for metastatic, asymptomatic, androgen-independent prostate cancer. *Ann Pharmacother.* 2008;42(1):91-8.
6. U.S. Food and Drug Administration. Approved products: Provenge® (Sipuleucel-T) [Internet]. Silver Spring, MD: FDA, 2010. URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapy/Products/ApprovedProducts/ucm210012.htm>. Acceso: 2011-06-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5zncDmxwc>).
7. The Center for Medicare and Medicaid Services. National Coverage Analysis (NCA) Tracking sheet for autologous cellular immunotherapy treatment of metastatic prostate cancer (CAG-00422N) [Internet]. Baltimore: CMS, 2011. URL: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-tracking-sheet.aspx?NCAId=247&fromdb=true>. Acceso: 2011-06-

29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5znbeXZIw>).
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer. Diagnosis and treatment. Londres: NICE; 2008. Clinical guideline 58.
  9. O'Dowd GJ, Veltri RW, Miller MC, Strum SB. The Gleason Score: a significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy [Internet]. Los Angeles: Prostate Cancer Research Institute, 2001. URL: <http://www.prostate-cancer.org/pricims/node/165>. Acceso: 2011-06-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5znZfHLC9>).
  10. Di Biase SJ, Roach M III. External beam radiation therapy for localized prostate cancer. En: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate; 2011.
  11. Dawson NA. Overview of treatment for advanced prostate cancer. En: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate; 2011.
  12. Hussain A, Dawson NA. Chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. En: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate; 2011.
  13. Tannock IF, Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitozantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502.
  14. National Cancer Institute. Cancer de prostata: tratamiento [Internet]. Boston: NCI, 2010. URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/prostata/Patient/page2>. Acceso: 2011-06-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5zpER94RR>)
  15. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer incidence and mortality worldwide in 2008, most frequent cancers: world mens [Internet]. Lyon: IARC, 2008. URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>. Acceso: 2011-06-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5znVwtCfm>).
  16. The International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008, Most frequent cancers: WHO Europe Region mens [Internet]. Lyon: IARC, 2008. URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=994>. Acceso: 2011-06-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5znbAkCHn>).

17. The International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008, Most frequent cancers: Spain men [Internet]. Lyon: IARC, 2008. URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=724>. Acceso: 2011-06-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5znak6RVU>).
18. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Prostate [Internet]. Boston: NCI, 2011. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Acceso: 2011-06-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LH1UvSN>).
19. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
20. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>. Acceso: 2011-06-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LHh2KKR>).
21. Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center. Outcomes of Sipuleucel-T therapy. [Internet]. Rockville, MD: AHRQ, 2011. URL: <https://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id77TA.pdf>. Acceso: 2011-06-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LHrUgrY>).
22. Veterans Affairs Technology Assessment Program (VATAP). Treatments of metastatic castrate-resistant prostate cancer. [Internet]. Boston, MA: VATAP, 2010. URL: <http://www.va.gov/VATAP/docs/Provenge2010.pdf>. Acceso: 2011-06-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LHv1mBc>).
23. Draube A, Klein-González N, Mattheus S, Brillant C, Hellmich M, Engert A, et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos ONE*. 2011;6(4):e18801.
24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.

25. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3089-94.
26. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115(16):3670-9.
27. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1099-1105.
28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-655.
29. National Cancer Institute (NCI). Cancer Therapy Evaluation Programme. Common Toxicity Criteria. Version 2.0 [Internet]. Boston: NCI, 1999. URL: [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf). Acceso: 2011-06-29. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LHzUCJx>)
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. Londres: NICE; 2009. Technology appraisal guidance 101.
31. Eastern Cooperative Oncology Group. Docetaxel and prednisone with or without vaccine therapy in treating patients with metastatic hormone-resistant prostate cancer. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01145508> . Acceso: 2011-07-08. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LI3cSxL>)
32. Kottke T, Errington F, Pulido J, Galivo F, Thompson J, Wongthida P, et al. Broad antigenic coverage induced by vaccination with virus-based cDNA libraries cures established tumors. *Nat Med.* 2011;17(7):854-9.

33. CellGenesys. Gvax® vaccine for prostate cancer vs docetaxel and prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer [Internet]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089856?term=gvax&rank=7> . Acceso: 2011-07-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LI84QEK>)
34. CellGenesys. Docetaxel in combination with gvax® immunotherapy vs docetaxel and prednisone in prostate cancer patients [Internet]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133224?term=gvax&rank=9> . Acceso: 2011-07-25. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/68LIAN766>)



# Anexos

## Anexo 1. Clasificación TNM del cáncer de próstata.

<b>Clasificación del cáncer de próstata según Tumor Nódulos Metástasis (TNM)</b>	
T- Tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser detectado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Clínicamente tumor inaparente, no palpable ni visible por imágenes
	T1a Tumor encontrado incidentalmente por histología en <5% del tejido resecado.
	T1b Tumor encontrado incidentalmente por histología en >5% del tejido resecado.
	T1c Tumor detectado por biopsia necesaria (por elevación de los niveles de PSA)
T2	Tumor confinado a la próstata
	T2a Tumor envuelve la mitad de un lóbulo o menos
	T2b Tumor envuelve mas de la mitad de un lóbulo, pero no ambos
	T2c Tumor envuelve ambos lóbulos
T3	Tumor extendido mas allá de la capsula prostática
	T3a Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) incluyendo afectación microscópica del cuello de la vejiga.
	T3b Tumor que invade la vesícula seminal
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a la vesícula seminal: esfínter externo, recto, músculos elevadores, y/o pared pélvica.
N- Nódulos linfáticos regionales	
	NX Nódulos linfáticos regionales no pueden ser detectados
	N0 No metástasis a los nódulos linfáticos regionales
	N1 Metástasis a los nódulos linfáticos regionales
M- Metástasis distante	
	MX Metástasis distante no detectada.
	M0 No presencia de metástasis distante
	M1 Metástasis distante
	M1a Nódulos linfáticos no regionales
	M1b Huesos
	M1c otros lugares
European association of urology 2010. Clasificación TNM 2009	



## Anexo 2. Estrategia de búsqueda

### Estrategia de búsqueda MEDLINE

Fuentes de OVID **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present, Ovid MEDLINE(R) Daily Update** May 06, 2011

- #1 exp \*Prostatic Neoplasms/th [Therapy]
- #2 (prostat\* and (cancer\* or neoplasm\*)).ti.
- #3 1 or 2
- #4 exp \*Immunotherapy/
- #5 exp \*Cancer Vaccines/
- #6 (vaccin\* or immunotherap\*).ti. or (provenge\* or prosvac\* or sipuleucel\* or APC8015).ti,ab.
- #7 4 or 5 or 6
- #8 3 and 7
- #9 (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\*.tw. or metaanaly\*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic\* adj (review\* or overview\*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or scopus.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography\*.ab. or hand-search\*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search\*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg\*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
- #10 (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial\*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
- #11 8 and (9 or 10)

### Estrategia de búsqueda EMBASE

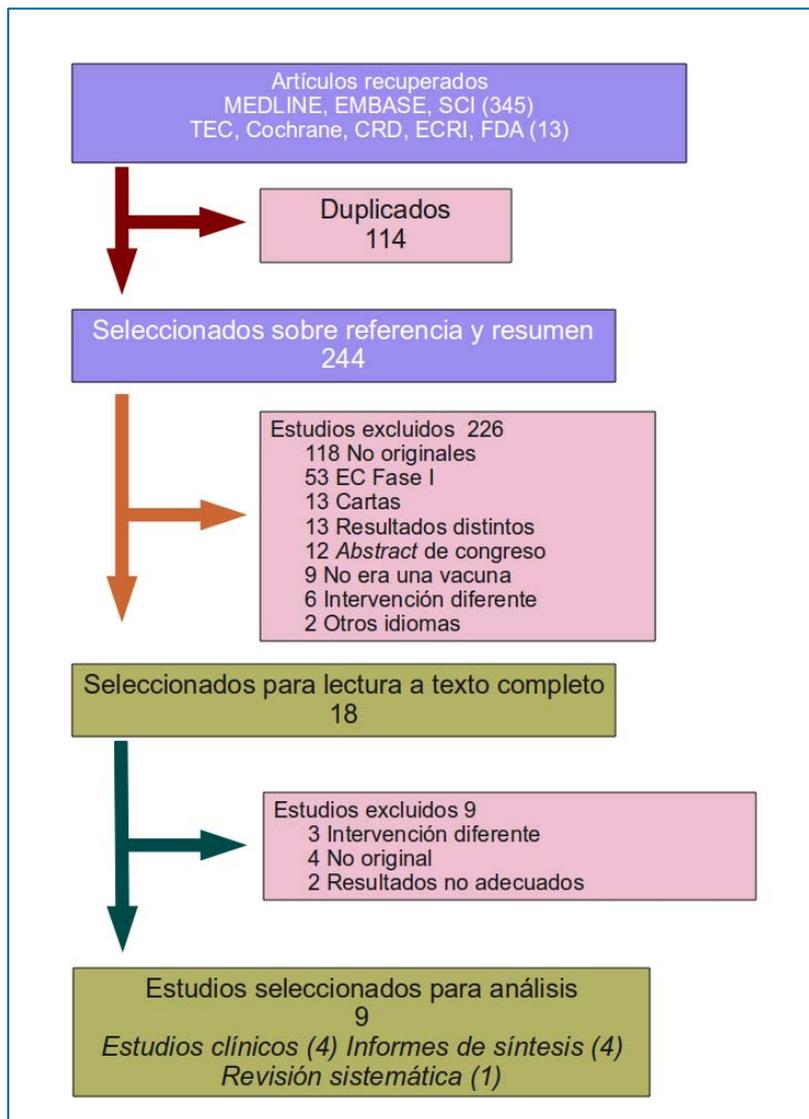
- #1 'prostate tumor'/exp/mj/dm\_th
- #2 prostat\*:ti AND (cancer\*:ti OR neoplasm\*:ti)
- #3 #1 OR #2
- #4 'cancer immunotherapy'/exp/mj OR 'cancer vaccine'/mj
- #5 vaccine\*:ti OR immunotherap\*:ti OR provenge\*:ab,ti OR prosvac\*:ab,ti OR sipuleucel\*:ab,ti OR apc8015:ab,ti

- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR 'meta' NEXT/3 'analysis' OR metaanalys\* OR 'systematic' NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists' OR 'bibliography'/exp OR 'hand search' OR 'hand-searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals' OR 'data extraction':ab OR 'selection criteria':ab OR 'study selection':ab OR 'data synthesis':ab NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- #9 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random\*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- #10 #7 AND (#8 OR #9) AND [embase]/lim

### **Estrategia de búsqueda WOK (Web of Knowledge – Science Citation Index)**

Title=((prostat\* and (cancer\* or neoplasm\*))) AND Title=((vaccin\* or immunotherap\*) or (Provenge\* or Prostavac\* or Sipuleucel\* or APC8015)) AND Topic=(random\* or controlled or "meta analysis" or metaanaly\* or systematic)

## Anexo 3. Selección de la búsqueda



## Anexo 4. Escala de actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG).

Grado	ECOG
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante <50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto.



