



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ENZALUTAMIDA/V1/30072015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®)

Fecha de publicación: 30 de julio de 2015

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud de primera magnitud. Se trata del tumor maligno más frecuente en varones europeos, con alrededor de 417.000 nuevos diagnósticos al año. En España se estima que unos 27.800 varones son diagnosticados anualmente de esta neoplasia. Alrededor de 5.500 fallecen como consecuencia de la misma y la prevalencia estimada a 5 años ronda los 102.000 pacientes (1-3).

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que sólo en torno a un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico (4). A éstos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica.

En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de la enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas (MO) son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional (5).

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado pivota entorno a la anulación del eje andrógeno-receptor habiendo consistido tradicionalmente en la anulación de la producción de testosterona mediante la castración (farmacológica o quirúrgica). La castración tiene una alta eficacia en el control de la enfermedad diseminada que se estima en un 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada de "resistencia a la castración". En este contexto las diferentes opciones terapéuticas incluyen tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral, inmunoterapia, radiofármacos y quimioterapia con taxanos entre otros. La elección entre una u otra alternativa suele estar condicionada por la situación clínica del paciente (sintomático vs con leves síntomas/asintomático), por la distribución de la enfermedad avanzada (metástasis óseas vs metástasis viscerales) y por la dinámica del antígeno prostático específico [PSA] (tiempo de doblaje del PSA largo vs Corto).

ENZALUTAMIDA (XTANDI®)

Enzalutamida ha sido autorizado para:

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- Tratamiento de hombres adultos con CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel (6).

La dosis recomendada de enzalutamida es de 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral para ambas indicaciones.

Durante el tratamiento con enzalutamida, se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Farmacología

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor.

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Eficacia

La actividad de este fármaco se ha testado en dos contextos muy diferentes: a) Pacientes no pre-tratados con quimioterapia; b) Pacientes que ya han recibido tratamiento citotóxico previo con docetaxel y han fracasado al mismo.

Pacientes no expuestos a docetaxel

La eficacia de enzalutamida se basó fundamentalmente en el estudio MDV3100-03 (PREVAIL) ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1) doble ciego, comparado con placebo, que incluyó 1717 pacientes con CPRCm con fracaso al tratamiento de privación de andrógenos (mediante análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH] o debida a orquiectomía bilateral) y que no hubieran sido aún tratados con quimioterapia ketoconazol o abiraterona (7). Los dos objetivos primarios de este estudio eran la supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global.

Fueron incluidos pacientes que presentaban progresión por marcador (dos elevaciones consecutivas de PSA con al menos una semana de diferencia con un valor ≥ 2 ng/mL), progresión por imagen (ósea o en tejidos blandos) o ambas situaciones.

Se requería que los pacientes incluidos tuvieran un estado funcional ECOG 0-1 y que estuvieran asintomáticos o con sintomatología leve. Se admitieron pacientes con afectación visceral (pulmonar o hepática) y con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase 1 ó 2 NYHA) o toma de fármacos que puedan disminuir umbral epileptógeno.

Aproximadamente el 45% de los pacientes presentaba enfermedad en tejidos blandos y el 12% de los pacientes tenían metástasis viscerales (pulmón y/o hígado).

El 67% de los pacientes estaban asintomáticos (puntuación 0-1) y el 32% levemente asintomáticos (puntuación 2-3) definidos ambos según la puntuación de la escala resumida del dolor BPI (Brief Pain Inventory) (peor dolor en las 24 horas anteriores medido en una escala del 0 al 10). La mayoría de los pacientes tenían ECOG 0 (un tercio tenían ECOG 1 y ninguno ECOG 2). Se excluyeron pacientes propensos o con historia de convulsiones, así como a pacientes con sospecha de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa.

El tratamiento se mantuvo hasta progresión radiológica o aparición de un evento óseo. Si bien el protocolo del estudio permitía la posibilidad de mantener el tratamiento hasta que se decidiera iniciar la quimioterapia, no se hizo un análisis para ver si

prolongar el tratamiento más allá de la progresión redundaba en un beneficio clínico.

Ochocientos cuarenta y cuatro pacientes recibieron placebo y 871 recibieron 160mg diarios de enzalutamida.

Las co-variables primarias de eficacia fueron supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por un comité central independiente (SLPr) y supervivencia global (SG). Como variables secundarias se incluyeron tiempo hasta la quimioterapia, tasa de respuesta objetiva de tejidos blandos, tiempo hasta el primer evento óseo, respuesta de PSA (disminución $\geq 50\%$ y $\geq 90\%$ desde el inicio), tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P y tasa de progresión del dolor.

En un análisis intermedio planificado, los resultados en SG en la población de intención de tratar fueron estadísticamente significativos, resultados que se mantuvieron en el último análisis actualizado con un mayor número de eventos (tabla y figura 1).

Tabla 1: SG en el estudio PREVAIL

	Enzalutamida (N=872)	Placebo (N=845)
Análisis intermedio preestablecido		
Número de muertes (%)	241 (27,6%)	299 (35,4%)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	32,4 (30,1; NA)	30,2 (28,0; NA)
Valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,71 (0,60, 0,84)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Número de muertes (%)	368 (42,2%)	416 (49,2%)
Mediana de supervivencia, meses (IC del 95%)	35,3 (32,2; NA)	31,3 (28,8; 34,2)
Valor p ^a	0,0002	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,77 (0,67; 0,88)	

^a El valor de p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada

^b Hazard ratio se deriva de un modelo no estratificado de riesgos proporcionales. Hazard ratio < 1 favorece a enzalutamida
NA, no alcanzado.

En vista de los resultados, se decidió la apertura del cruce del estudio y el cruce de pacientes al brazo de enzalutamida.

Una actualización de los resultados, con un total de 784 eventos, continuó mostrando el beneficio en supervivencia [HR 0,77 IC95% (0,67; 0,88) mediana de SG de 35,3 meses vs 31,3 meses, enzalutamida y placebo respectivamente]. Un 81% de los pacientes tratados con placebo habían recibido otros tratamientos en el momento de la actualización y un 52% en el brazo tratado con enzalutamida (7).

En relación a los resultados en SLPr, también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la población ITT [HR = 0,186 (IC del 95%: 0,149; 0,231)]. Mientras que la mediana en el grupo placebo fue de 3,9 meses, en el grupo tratado con enzalutamida no se alcanzó.

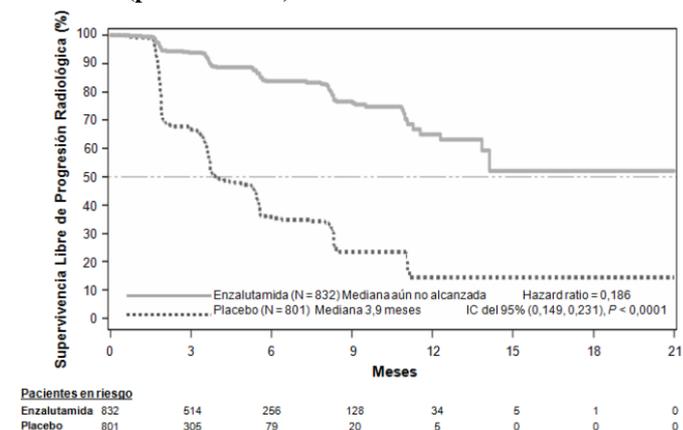
El análisis de la SLPr según el investigador, mostró una mejora estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, con una reducción del 69,3% en el riesgo de progresión radiológica o muerte [HR = 0,307 (IC del 95%: 0,267; 0,353)]. La mediana de la SLPr fue de 19,7 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,4 meses en el grupo de placebo.

Los resultados fueron consistentes entre los diferentes subgrupos analizados (edad, ECOG, PSA, LDH, Gleason y afectación visceral) tanto para SLPr como para SG.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue de 28 meses para los pacientes que recibieron enzalutamida y de 10,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR=0,350, IC del 95%: [0,303; 0,403]). La proporción de pacientes tratados con enzalutamida con enfermedad medible basal

que lograron una respuesta objetiva en tejidos blandos fue del 58,8% (IC del 95%: 53,8; 63,7) en comparación con el 5% (IC del 95%: 3; 7,7) de pacientes que recibieron placebo $p < 0,0001$, con una tasa de respuesta completa según criterios Recist 1.1 de 19,7% con enzalutamida vs 1% con placebo. Enzalutamida disminuyó significativamente el riesgo de primer evento óseo en un 28% [HR = 0,718 (IC del 95%: 0,610; 0,844)]. El tratamiento con enzalutamida obtuvo una respuesta confirmada del PSA $\geq 50\%$ del 78% vs 3,5% en el brazo placebo, y una respuesta $\geq 90\%$ del 46,8% vs 1,2% en el brazo de placebo. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA según los criterios PCWG2 fue de 11,2 meses para los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,8 meses para los pacientes que recibieron placebo [HR=0,169, (IC del 95%: 0,147; 0,195)]. El tratamiento con enzalutamida redujo el riesgo de empeoramiento de la FACT-P en un 37,5% en comparación con placebo ($p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P fue de 11,3 meses en el grupo de enzalutamida y de 5,6 meses en el grupo de placebo [HR=0,625].

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLPr en el Ensayo PREVAIL (población ITT)



Pacientes previamente tratados con docetaxel

Los datos de eficacia provienen del ensayo (AFFIRM) (8) un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con CPRCm que hubieran recibido docetaxel y estuvieran utilizando un análogo de la LHRH o se hubieran sometido a una orquiectomía. Se asignó aleatoriamente a un total de 1199 pacientes en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg (4 capsulas de 40 mg) una vez al día (n = 800) o placebo una vez al día (n = 399).

La situación funcional de acuerdo a la clasificación de ECOG fue de 0-1 en el 91,5% y 2 en el 8,5% de los pacientes; el 28% tuvo una puntuación media en la escala del dolor BPI ≥ 4 (media del peor dolor notificado por el paciente en las 24 horas previas calculadas durante los siete días antes de la aleatorización). La mayoría (91%) de los pacientes presentaba metástasis óseas y el 23% presentaba afectación visceral pulmonar y/o hepática. En el momento de la inclusión en el estudio, el 41% de los pacientes aleatorizados presentaba sólo progresión del PSA, mientras que el 59% presentaba progresión radiológica.

Se excluyó a los pacientes con predisposición a sufrir crisis epilépticas y aquellos en tratamiento con medicamentos que disminuyen el umbral epiléptico, así como pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como hipertensión incontrolada, antecedentes recientes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca de

clase III o IV según la New York Heart Association (a menos que la fracción de eyección fuera $\geq 45\%$), arritmias ventriculares clínicamente significativas o bloqueo AV (sin marcapasos permanente).

La variable principal estudiada fue la supervivencia global. El análisis intermedio tras 520 muertes preestablecido en el protocolo, mostró una superioridad estadísticamente significativa en cuanto a supervivencia global en los pacientes tratados con enzalutamida en comparación con placebo (Tabla 2).

Tabla 2: SG de los Pacientes Tratados con Enzalutamida o con Placebo en el Ensayo AFFIRM (población ITT)

	Enzalutamida (N = 800)	Placebo (N = 399)
Muertes (%)	308 (38,5%)	212 (53,1%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	18,4 (17,3; NA)	13,6 (11,3; 15,8)
Valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,631 (0,529; 0,752)	

^a El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación del estado funcional ECOG (0-1 frente a 2) y la puntuación media de dolor (< 4 frente a ≥ 4).

^b Hazard ratio se deriva de un modelo estratificado de riesgos proporcionales. Hazard ratio < 1 favorece a enzalutamida.
NA, no alcanzado.

El análisis de la SG en los distintos subgrupos de pacientes, según edad, estado funcional ECOG, nivel de dolor, nº de líneas previas de quimioterapia, tipo de progresión en el momento de la inclusión en el estudio, valor basal de LDH y PSA, puntuación Gleason y afectación visceral, mostró de manera general un resultado concordante con el total de la población.

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, las variables secundarias principales (progresión del PSA, supervivencia libre de progresión radiológica y tiempo hasta el primer evento óseo) favorecieron a enzalutamida y fueron estadísticamente significativas después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis.

La supervivencia libre de progresión radiológica evaluada por el investigador [para tejidos blandos de acuerdo a RECIST y para la enfermedad ósea de acuerdo a PCWG2], fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,404; IC del 95%: [0,350; 0,466]).

La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 52,5% y 23,9%, respectivamente, en los pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y 0,9%, respectivamente, en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 3 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,248; IC del 95%: [0,204; 0,303]).

La mediana del tiempo hasta el primer evento óseo fue de 16,7 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 13,3 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,688; IC del 95%: [0,566, 0,835]). Se definió evento óseo como radioterapia o cirugía ósea, fractura ósea patológica, compresión medular o modificación del tratamiento antineoplásico para tratar el dolor óseo.

Seguridad

La tolerabilidad y toxicidad de enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata proviene de nueve estudios clínicos, de los cuales dos fueron aleatorizados controlados con placebo fase III. En conjunto estos estudios comprenden aproximadamente unos 2900 pacientes.

En relación a los pacientes no expuestos a docetaxel, el estudio fase III PREVAIL es la principal fuente de datos a la hora de describir el perfil de seguridad de enzalutamida. En este estudio la mayoría de pacientes experimentó al menos un acontecimiento

adverso (AA) (97% vs 93% enzalutamida, placebo respectivamente). La mediana de tiempo de duración de tratamiento y exposición al fármaco, fue 3 veces mayor con enzalutamida en relación con placebo (17,5 meses en tratamiento vs 5,4 meses con placebo). Hubo más pacientes en el brazo de enzalutamida con AAs grado 3 ó superior (43%) y AAs graves (32%) que el brazo placebo (37%; 27% respectivamente). Por el contrario, los porcentajes fueron muy similares en cuanto a AAs que causaron la discontinuación del tratamiento (5,6% vs 6% enzalutamida y placebo respectivamente) o la interrupción (11% vs 10% enzalutamida y placebo respectivamente) y ligeramente superior para enzalutamida (2%) respecto a placebo (1%) en el caso de AAs que motivaran la reducción de las dosis. El tiempo hasta la aparición de un efecto adverso grave fue mayor en el brazo con enzalutamida; 22,3 meses, que con placebo; 13,3 meses.

No se observaron diferencias entre enzalutamida y placebo en el estudio PREVAIL en cuanto a las alucinaciones, aunque sí las hubo en el estudio de los pacientes pre-tratados con docetaxel. Tampoco se observaron para las convulsiones (0,1% en ambos brazos del estudio), sin que tampoco puedan explicarse estas diferencias entre los dos estudios pivotaes que avalan ambas indicaciones. Podría deberse a que los pacientes pudieran estar mejor identificados en el estudio PREVAIL, pero sigue siendo una reacción adversa relacionada con el medicamento teniendo en cuenta los datos preclínicos, el mecanismo de acción y una relación dosis-respuesta.

Se han asociado casos de trastornos cognitivos al tratamiento con enzalutamida, si bien son poco frecuentes.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas para enzalutamida fueron diarrea, estreñimiento, fatiga, astenia, edema periférico, disgeusia, dolor de cabeza, sofocos e hipertensión.

En un 4% de pacientes tratados con enzalutamida frente a un 1% de los incluidos en el grupo placebo, se observaron eventos de neoplasias secundarias malignas. No se ha encontrado un patrón según la localización anatómica, pese a que se observó un ligero incremento en el número de cánceres gástricos, colorrectales y de células transicionales del tracto urotelial. En la siguiente actualización de datos del estudio PREVAIL así como en el seguimiento de seguridad post-autorización se seguirán monitorizándose los casos de neoplasias secundarias.

El porcentaje de muertes asociadas a AAs fueron prácticamente similares en ambos grupos (4,2% enzalutamida 3,8% placebo).

El perfil de seguridad de enzalutamida evaluado en la indicación de pacientes expuestos a docetaxel se basó principalmente en el estudio pivotal AFFIRM (800 pacientes tratados con enzalutamida y 399 pacientes tratados con placebo).

Los AAs más frecuentes en el grupo de la enzalutamida vs placebo fueron fatiga (33,6% vs. 29,1%), diarrea (21,4% vs. 17,5%), sofocos (20,3% vs. 10,3%), artralgia (19% vs. 17,3%), edema periférico (15,3% vs. 13,3%), dolor musculoesquelético (14,5% vs. 11,5%), dolor de cabeza (11,6% vs. 5,5%), disnea (9,9% frente a 9,8%), debilidad muscular (9,3% vs. 6,8%), insomnio (8,8% vs. 6%), mareos (6,9% frente a 5,5%), hematuria (6,5% vs. 4,5%) y la hipertensión (6,1% vs. 2,8%).

La duración media de exposición fue mayor en el grupo con enzalutamida 8,3 meses frente a 3 meses en el grupo placebo, en el análisis de incidencias que suceden durante los primeros 60 días y eventos por 100 pacientes, los sofocos, el dolor de cabeza y la hipertensión se produjeron con más frecuencia en el grupo tratado con enzalutamida.

Las efectos adversos probablemente relacionados con el tratamiento más frecuentes en el grupo de la enzalutamida vs placebo fueron sofocos (20% vs. 10%), dolor de cabeza (12% vs. 6%), ansiedad (6% vs 4%), hipertensión (6% vs 2,8%), caídas (4 vs

1,3%), prurito (4% vs 1,3%), sequedad de piel (3,5% vs 1,3%), y fracturas no patológicas del músculo esquelético o tejido conjuntivo (3,5% vs 0,8%).

La incidencia de reacciones adversas de grado 3-4 fue de 47% con enzalutamida vs. 53% con placebo, las reacciones adversas que llevaron a la muerte fue menor en el grupo de enzalutamida que en el grupo placebo (2,9% versus 3,5 %). La interrupción del tratamiento por las reacciones adversas también fue menor con enzalutamida (8% vs. 9,8%).

De los efectos adversos graves la fractura patológica (1,2% vs. 0,5%), el dolor metastásico (1,4% vs. 0,8%) y la compresión de la médula espinal (5,2% vs. 3,8%), se produjeron en mayor medida en el grupo tratado con enzalutamida, si bien estos eventos parecen estar relacionados con la evolución de la enfermedad y de la localización y número de las metástasis óseas.

En el ensayo AFFIRM, seis (0,8%) de los 800 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica, mientras que no se produjeron crisis en los tratados con placebo.

DISCUSIÓN

El tratamiento de cáncer de próstata metastásico ha experimentado un cambio significativo en los últimos años debido a la autorización de nuevos tratamientos, los cuales han mejorado la expectativa de vida de estos pacientes. Desde un punto de vista regulatorio, se ha establecido una división operativa entre pacientes previamente tratados con docetaxel y aquellos no expuestos previamente a quimioterapia. El tratamiento con docetaxel se ha venido utilizando en aquellos pacientes previamente tratados con terapia hormonal y en progresión, o potencialmente en aquellos que por su carga tumoral y sintomatología podrían beneficiarse de la administración de quimioterapia. En este sentido, los datos presentados por Sweeney et al (9) en ASCO de 2014, estudio CHARTED (E3805), y que han sido refrendados recientemente por los resultados del estudio STAMPEDE (10) en ASCO 2015, parecen mostrar que la adición de 6 ciclos de docetaxel al tratamiento de privación hormonal en pacientes con tumores metastásicos sensibles a castración, aumentaría su SG [HR 0,61 (IC95% 0,47, 0,80) y HR 0,73 (IC95% 0,59; 0,89)]. Estos datos, si bien merecedores de atención, necesitan debate y confirmación, sobre todo teniendo en cuenta que el único estudio publicado hasta el momento (estudio GETUG-15) (11) indica lo contrario, la ausencia de beneficio en SG de la adición de docetaxel a la primera línea terapéutica en pacientes sin tratamiento hormonal previo (HR 1,01, IC95% 0,75; 1,36). Quizás esta discrepancia se deba a que el beneficio terapéutico de la quimioterapia precoz concomitante al inicio de la castración, sí que parece real en pacientes con alta carga tumoral (HR 0,6, IC95% 0,45-0,81) mientras que quizás no sería tal en los de baja carga tumoral (HR 0,63, IC95% 0,34-1,17) como apunta el propio estudio CHARTED.

Con todo ello y enfocándonos ahora en aquellos pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistentes a la castración, conviene revisar los tratamientos autorizados en esta población, que por otro lado es la candidata a recibir enzalutamida. Tanto docetaxel, cabazitaxel, sipuleucel T (actualmente no se encuentra comercializado), como abiraterona, enzalutamida y dicloruro de radio-223 han mostrado un claro beneficio en términos de SG en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración.

El dicloruro de radio-223 ha sido autorizado en pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas (12), mientras que en los estudios con sipuleucel-T se reclutaron pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, metástasis óseas y sin

metástasis viscerales conocidas aunque las metástasis óseas eran asintomáticas o mínimamente sintomáticas (13). Además, tanto en los estudios con dicloruro de radio-223 como en los estudios con sipuleucel-T se incluyeron tanto pacientes previamente tratados con docetaxel como con sujetos no candidatos a quimioterapia. Por otro lado, cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona fue estudiado en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

En líneas generales, todos estos productos han logrado aumentos de la supervivencia similares, en torno a los 3-5 meses respecto a los comparadores utilizados. Así, el tratamiento con sipuleucel T mostró una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global, en comparación con el grupo control [HR 0,775 IC95% (0,614; 0,979)] con unas medianas de supervivencia de 25,8 meses vs 21,7 meses para el grupo control.

En relación al tratamiento con dicloruro de radio-223, éste mostró que la supervivencia global era significativamente mayor en los pacientes tratados con dicloruro de radio-223 más el mejor tratamiento de soporte estándar, que en los pacientes tratados con placebo más el mejor tratamiento de soporte estándar (HR 0,695 IC95% 0,581 – 0,832) con unas medianas de supervivencia de 14,9 y 11,3 meses para dicloruro de radio-223 y grupo control respectivamente. Por último, cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona mostró un aumento de la SG respecto a mitoxantrona [15,1 meses versus 12,7 meses, respectivamente; HR 0,70 IC95% (0,59-0,83)] (14).

Respecto a abiraterona en pre-quimioterapia (estudio COU-AA-302), en el análisis final planificado de la SG, tras observar que del número total de muertes (741) 354 (65%) correspondían a pacientes tratados con abiraterona, en comparación con el 71% de los pacientes tratados con placebo, se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con abiraterona con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR=0,806; IC del 95%: [0,697; 0,931]) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (15).

Pese a obtener ganancias de supervivencia relativamente similares, el análisis crudo de los datos de supervivencia de todos estos productos muestran una clara diferencia en las medianas, tanto en el grupo control, como en el grupo de tratamiento experimental, siendo abiraterona y enzalutamida los productos con resultados más similares. Estas diferencias son probablemente debidas a dos factores: el reclutamiento de diferentes poblaciones con distintos factores pronósticos por un lado y el uso de tratamientos previos a la entrada en estudio. Así, más del 50% de los pacientes incluidos en el estudio de dicloruro de radio-223 habían recibido tratamiento previo con docetaxel, si bien en el análisis según uso previo de docetaxel, el tratamiento con dicloruro de radio-223 mostró un aumento significativo de la supervivencia independientemente del uso previo o no de docetaxel [HR 0,71 IC 95% (0,57-0,89); HR 0,75 IC 95% (0,56-0,99)], respectivamente. En el caso del sipuleucel, alrededor de un 15% de los pacientes incluidos en el estudio IMPACT fue tratado previamente con docetaxel, si bien los análisis de subgrupos no mostraron diferencias notables entre los pacientes tratados previamente con docetaxel o no.

En síntesis, desde un punto de vista metodológico el acetato de abiraterona parece ser el comparador adecuado con enzalutamida, tanto en resultados de eficacia y seguridad como en población reclutada en los estudios.

Por tanto, ahondando en la comparación indirecta no ajustada de estos dos fármacos y a expensas de los sesgos inherentes a toda comparación indirecta, merece la pena analizar las variables estudiadas y aquellos aspectos más relevantes de ambos estudios.

Como se ha resaltado previamente, ambas poblaciones son similares, si bien en el caso del estudio de la enzalutamida en población pre-quimioterapia (Estudio PREVAIL), un 12% de los pacientes presentaron afectación visceral, lo que a priori representa un peor pronóstico. No obstante, debido a que en el estudio COU-AA-302 de abiraterona no se reclutaron pacientes con afectación visceral, es imposible determinar el efecto de la misma sobre este subgrupo de pacientes, aunque no parece plausible esperar diferencias entre ambos fármacos en esta población, cuando además acetato de abiraterona ya demostró eficacia en pacientes con afectación visceral en post-docetaxel (Estudio 301).

Los datos de SG no muestran diferencias notables acorde a los valores de HR (0,77 y 0,81 enzalutamida y abiraterona respectivamente) aunque estos valores podrían no ser el mejor indicador del beneficio de estos tratamientos, debido al efecto de los tratamientos recibidos (generalmente tras la progresión) en los grupos control de ambos estudios (44% de los pacientes del grupo control del estudio 302 recibieron acetato de abiraterona como terapia posterior y un 29,5% de los pacientes en el grupo placebo del estudio PREVAIL recibieron enzalutamida). También es reseñable la diferencia en el porcentaje de eventos alcanzados en ambos estudios, con un 65% de muertes para los pacientes tratados con acetato de abiraterona en el estudio 302, frente a un 42% en el caso de enzalutamida. Por tanto, tratando de encontrar un estimador que en la medida de lo posible no se viese influenciado por el cruce de pacientes, ni por el número de eventos, y en menor medida por los tratamientos post-progresión, este podría ser la tasa de supervivencia a los 12 y 24 meses. Así, enzalutamida posee una tasa de supervivencia de aproximadamente un 92% y un 72% a 12 y 24 meses respectivamente, con un 30% de eventos acumulados a los 24 meses, mientras que acetato de abiraterona obtiene una tasa de supervivencia de aproximadamente un 95% y 70% a los 12 y 24 meses, lo que de nuevo señala la similitud entre ambos productos.

Pese a estos resultados, el perfil de las curvas de supervivencia de ambos estudios no son superponibles. En el ensayo PREVAIL, se observa una separación de las curvas a partir de los 4 meses, mientras que en el estudio 302, esta separación no se produce en ningún caso antes de los 12 meses. No se conocen las razones para esta diferencia, y su interpretación y causas no son sencillas, siendo el uso de prednisona y la inclusión de pacientes con enfermedad visceral las diferencias más notables entre ambos estudios.

En relación a los resultados de SLPr, enzalutamida obtuvo un mejor HR [0,186 (IC del 95%: 0,149; 0,231)] que abiraterona [HR 0,425 (0,347; 0,522)] con un porcentaje de eventos del 27% y 37% respectivamente. En un análisis con mayor número de eventos, tanto en el estudio de abiraterona (56%) como en el estudio de enzalutamida (52%), la diferencia entre tratamientos se redujo, si bien todavía muestra un mejor resultado para enzalutamida [HR 0,307 (IC del 95%: 0,267; 0,353) vs HR 0,530 (IC 95% 0,451; 0,623) enzalutamida y abiraterona respectivamente]. La mediana del grupo tratado con enzalutamida fue de 19,7 meses en el análisis más reciente, mientras que abiraterona obtuvo una mediana de 16,5 meses. Esta diferencia de 3 meses entre ambos tratamientos podría valorarse en relación a las diferencias observadas con sus respectivos controles. Comparadores que muestran una discrepancia significativa en las medianas de SLPr, 8,3 y 5,4 meses en el estudio 302 y PREVAIL respectivamente. La inesperada ausencia de similitud, dada la comparabilidad de las poblaciones, en las medianas de progresión de los grupos controles, podría ser interpretada como una ventaja a favor del tratamiento con enzalutamida, ya que el beneficio absoluto es significativamente mayor (ganancia de 14 meses para enzalutamida frente a los 8 meses para abiraterona). Por contra, si asumimos que prednisona puede tener algún efecto en el retraso de la progresión tumoral, tal y como

ha sido sugerido (16,17), esta diferencia en términos de ganancia no sería tan relevante.

Por otro lado, es también razonable pensar que quizá el porcentaje de pacientes con afectación visceral (11-12%) sea un factor a tener en cuenta a la hora de analizar los resultados, dado el peor pronóstico. Así, para determinar en qué medida el subgrupo de pacientes con enfermedad visceral ha podido influir en los resultados, parece sensato analizar cuáles son los resultados en el grupo complementario, es decir, aquellos sin afectación visceral. En estos pacientes, los resultados tanto en SG (HR 0,69 IC95% 0,57-0,83) como en SLP (HR 0,17 IC95% 0,14-0,22) son similares a los del resto de la población, por lo que podemos asumir que el subgrupo con peor pronóstico no ha influido significativamente en los resultados del estudio.

Así pues, tras analizar toda la información disponible, es plausible concluir que esta discrepancia en los tiempos de progresión, es probablemente un reflejo de la mayor actividad antitumoral exhibida por enzalutamida, tal y como atestiguan los valores de tasa de respuesta; 59% frente a un 36% en los pacientes tratados con abiraterona. Hecho que se ve también corroborado por el mayor porcentaje de pacientes que alcanzan al menos una reducción del 50% en los niveles de PSA (78% vs 62%).

Sin embargo, esta mayor actividad antitumoral, sin tener en cuenta la duración de la misma, mostrada por enzalutamida, no parece trasladarse en un mayor beneficio a largo plazo para el paciente en comparación con el tratamiento de abiraterona, ni en términos de SG, ni en tiempo hasta el inicio de quimioterapia (25 y 28 meses para abiraterona y enzalutamida, respectivamente) ni en tiempo hasta progresión del PSA (11 meses en ambos casos).

Por último, el análisis de subgrupos del estudio PREVAIL no mostró ninguna subpoblación en la que el beneficio fuese significativamente diferente del total de los sujetos del ensayo, lo que interpretado de otro modo, señala el beneficio que enzalutamida posee en los pacientes con enfermedad visceral, tanto en SG (HR 0,82 IC95%: 0,55; 1,23) como en SLPr (HR 0,28 IC95%: 0,16; 0,49).

Al igual que en pre-quimioterapia, en post-quimioterapia, tras progreso de la enfermedad con docetaxel, tanto abiraterona como enzalutamida se presentan como claros competidores en los pacientes con características clínicas adecuadas para ser tratados con terapia hormonal, en detrimento de la quimioterapia con cabazitaxel u otros tratamientos, como dicloruro de radio-223 o sipuleucel, con los que es muy arriesgado establecer comparaciones debido a las diferencias en las poblaciones reclutadas en los estudios clínicos.

El mismo análisis de los resultados de eficacia llevado a cabo anteriormente, puede ser extrapolado a aquellos pacientes previamente expuestos a docetaxel. Tanto acetato de abiraterona como enzalutamida en sus respectivos estudios (301 (1,8) y AFFIRM (7)) obtienen un aumento de la SG de una magnitud similar (enzalutamida HR 0,631 IC95% 0,529; 0,752) (abiraterona HR 0,646 IC95% 0,543; 0,768) con una diferencia entre las dos terapias hormonales en términos de ganancia de supervivencia de apenas un mes. Las diferencias en las medianas de supervivencia de enzalutamida (18,4 meses) y de abiraterona (14,8 meses ó 15,8 meses en la actualización) probablemente estén capturando los tratamientos recibidos tras la progresión (12 pacientes recibieron cabazitaxel en el estudio de abiraterona frente a los 78 pacientes que lo recibieron en el caso del estudio de enzalutamida). El HR del estudio de abiraterona fue modificado en el análisis final (HR 0,740 IC95% 0,638; 0,859) reflejando probablemente el hecho de que los pacientes con un curso más indolente son los que más permanecen. El cruce de pacientes no fue permitido hasta después de la última actualización de los datos.

La mayor actividad antitumoral ya mostrada en el estudio PREVAIL, también se manifiesta en el escenario post-docetaxel, con unos datos de SLPr, que señalan una reducción del riesgo de progresión o muerte del 33% para los pacientes tratados con abiraterona (HR= 0,673; IC del 95 %: [0,585; 0,776]) y del 60% para los tratados con enzalutamida (HR = 0,404; IC del 95%: [0,350; 0,466]). Las medianas de SLPr fueron de 5,6 y 8,3 meses para acetato de abiraterona y enzalutamida respectivamente, con 3,6 y 2,9 meses para los grupos control de cada estudio respectivamente. Como vemos, de nuevo surge la duda del efecto de la prednisona a tenor de las medianas de SPLr en los respectivos controles.

La disminución confirmada del PSA del 50% ocurrió en 53% y 38% de los hombres tratados con enzalutamida y abiraterona respectivamente. Por otro lado, el tiempo hasta la progresión según PSA fue de 8,3 y 10,2 meses para enzalutamida y abiraterona, y de 3 y 6,6 meses para sus respectivos grupos controles.

Tratamientos	Pre-docetaxel		Post-docetaxel	
	Enzalutamida (PREVAIL)	Abiraterona (302)	Enzalutamida (AFFIRM)	Abiraterona (301)
Enzalutamida vs placebo		Abiraterona+prednisona vs placebo+prednisona	Enzalutamida vs placebo	Abiraterona+prednisona vs placebo+prednisona
SG (meses)				
Mediana (experimental)	35,3	34,7	18,4	14,8
Mediana (control)	31,3	30,3	13,6	10,9
HR (IC 95%)	0,77 (0,67, 0,88) ¹	0,81 (0,70-0,93) ²	0,63 (0,53-0,75) ³	0,65 (0,54-0,77) ⁴
SLPr (meses)				
Mediana (experimental)	19,7	16,5	8,3	5,6
Mediana (control)	5,4	8,3	2,9	3,6
HR (IC 95%)	0,31 (0,27-0,35) ⁵	0,53 (0,45-0,62) ⁶	0,4 (0,35-0,47)	0,67 (0,59-0,78)
Tasa respuesta				
% pacientes (experimental)	58,8	36	28,9	14
% pacientes (placebo)	5,0	16	3,8	3
Respuesta PSA (>50% reducción)				
% pacientes (experimental)	78	62	53,5	38
% pacientes (placebo)	3,5	24	1,5	10
Tiempo a progresión PSA (meses)				
Mediana (experimental)	11,2	11,1	8,3	10,2
Mediana (placebo)	2,8	5,6	3,0	6,6

¹ Última actualización de los resultados, con un total de 784 eventos

² Análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes

³ Análisis intermedio tras 520 muertes

⁴ Análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos

⁵ SLPr basado en la evaluación de la progresión radiológica por parte del investigador (52% de eventos de progresión o muerte)

⁶ 56% de eventos de progresión radiológica o muerte

A la vista de los resultados, se podría afirmar que enzalutamida parece poseer una mayor actividad antitumoral que abiraterona, pero que no se traslada en un mayor incremento en la expectativa de vida que el logrado por acetato de abiraterona; ni en la población no candidata a quimioterapia ni en aquella previamente tratada con docetaxel.

Por otra parte, tanto docetaxel como cabazitaxel han mostrado un beneficio en supervivencia global en pacientes CPRCm, si bien la llegada de alternativas terapéuticas menos tóxicas ha producido un retraso en su uso con la intención de demorar los efectos adversos asociados a su uso. Docetaxel continúa siendo una alternativa en pacientes con riesgo de progresión rápida o que por elevada sintomatología y/o carga tumoral, se consideren candidatos al mismo. En pacientes pre-tratados con docetaxel, cabazitaxel también ha mostrado un aumento de la supervivencia global y constituye una alternativa posible de tratamiento bien contrastada.

Desde un punto de vista de tolerabilidad, tanto acetato de abiraterona como enzalutamida son en general bien tolerados, con un perfil de reacciones adversas diferente, caracterizado por edema periférico, hipopotasemia, elevación de transaminasas, hipertensión e infección urinaria para el tratamiento con acetato de abiraterona y con astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión en el caso de la enzalutamida. En ambos tratamientos, el perfil de toxicidad viene determinado por el mecanismo de acción y por el tratamiento concomitante con prednisona en el caso de la abiraterona.

Establecer diferencias en materia de seguridad es a priori arriesgado. Es cierto que enzalutamida puede poseer ciertas ventajas a la hora de valorar la toxicidad de este tratamiento frente a las alternativas. El perfil cardiovascular, las reacciones hepáticas parecen beneficiar a este producto sobre el tratamiento con acetato de abiraterona, aunque por otro lado, enzalutamida también posee algunas precauciones de uso que deben ser tenidas en cuenta y que representan desventajas (riesgo de crisis epilépticas o eventos de neoplasias secundarias malignas) y un amplio abanico de posibles interacciones medicamentosas por su particular metabolismo. A día de hoy se desconoce cuál es la secuencia ideal para maximizar los beneficios de todas estas nuevas terapias ni el valor que puedan tener las resistencias cruzadas a la hora de establecer secuencias y/o combinaciones de los tratamientos en el CPRCm.

CONCLUSIÓN

Enzalutamida y acetato de abiraterona aumentan la supervivencia de manera clínicamente relevante en pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistentes a la castración, independientemente del tratamiento previo con docetaxel.

Ambos tratamientos están indicados en hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada, y en aquellos pacientes cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. El tratamiento debe mantenerse hasta intolerancia o la progresión de la enfermedad (evidencia de progresión radiológica, un evento óseo o progresión clínica).

Ambos tratamientos, enzalutamida y acetato de abiraterona, se pueden considerar alternativas terapéuticas válidas, siendo las características propias de cada paciente y perfil de toxicidad de los medicamentos, las que orienten hacia uno u otro tratamiento.

Tanto dicloruro de radio-223 como docetaxel y cabazitaxel son una opción más en el arsenal terapéutico disponible actualmente para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

En el caso de dicloruro de radio-223, su uso se limita a aquellos pacientes con presencia de metástasis óseas, independientemente del tratamiento previo con docetaxel, mientras que en pacientes pretratados con docetaxel, cabazitaxel también ha mostrado un aumento de la supervivencia global y constituye una alternativa posible de tratamiento en función de las características propias de cada paciente.

Debido a las diferencias en los estudios de todos estos medicamentos, no es posible establecer comparaciones entre enzalutamida y acetato de abiraterona con respecto al resto de alternativas terapéuticas disponibles.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en los balances beneficio/riesgo del medicamento evaluado y abiraterona, una vez realizado el análisis económico, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. González del Alba A. Cáncer de próstata. Disponible en <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata> (acceso 3 de febrero de 2015).
2. Incidencia del cáncer de próstata. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx> (acceso 17 de noviembre de 2013).
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar;132(5):1133-45.
4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, et al. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int*. 2012 Dec;110.
5. Duran I et al. *Clin Transl Oncol*. 2014 Mar;16(3):322-9.
6. Ficha técnica de Xtandi. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf (acceso junio 2015).
7. Assessment report for Xtandi (Enzalutamida). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002639/WC500180617.pdf (acceso junio 2015).
8. Assessment report for Xtandi (Enzalutamida). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf (acceso junio 2015).
9. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2).
10. James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5001).
11. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:149-58.
12. Informe público de evaluación para cabazitaxel. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf (acceso junio 2015).
13. Assessment report for Xofigo. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf (acceso junio 2015).
14. Assessment report for Provenge. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002513/WC500151101.pdf (acceso junio 2015).
15. Assessment report for Zytiga. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf (acceso junio 2015).
16. Herr I, Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. *Lancet Oncol*. 2006 May;7(5):425-30.
17. Fakhri M, Johnson CS, Trump D. Glucocorticoids and treatment of prostate cancer: a preclinical and clinical review. *Urology*. 2002 Oct;60(4):553-61.
18. Assessment report for Zytiga. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf (acceso junio 2015).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Tumores Genitourinarios Oncológicos y la Asociación Española de Urología han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.