

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de padeliporfina (Tookad<sup>®</sup>) en adenocarcinoma de próstata unilateral de bajo riesgo.

IPT, 20/2020. V1

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020<sup>1</sup>

El cáncer de próstata (CP) es el segundo más frecuente entre los hombres en España. Se estima que durante el año 2017 se diagnosticaron unos 30.000 casos nuevos y se produjeron casi 5.800 defunciones (28%) como consecuencia del mismo (1). Sin embargo, el CP es uno de los que tiene mayor supervivencia relativa a los 5 años (84,6%) (2, 3). Cuando el cáncer se limita a la glándula prostática, se puede anticipar una supervivencia media de más de 5 años (4). Esto se debe probablemente a que la mayoría de los pacientes se diagnostican mediante cribado por niveles de PSA (antígeno prostático específico, *prostate specific antigen*) y en fases localizadas de la enfermedad (5). Sin embargo, el CP se diagnostica en tan solo el 15%-20% de los varones a lo largo de su vida, con un riesgo de morir por esta causa del 3% (6).

Según un estudio observacional realizado a nivel nacional, en el momento del diagnóstico en torno al 90% de los pacientes con CP están en estadio localizado, el 6,3% en localmente avanzado y el 3,7% en estadio avanzado (5). En Europa en torno al 15-20% de los pacientes recién diagnosticados de CP están en fases avanzadas (7).

El CP localizado se define como estadio T1/T2, Nx/N0, M0 y se clasifica como riesgo bajo, intermedio o alto como una guía para el pronóstico y el tratamiento. El 42% de los casos de CP localizado son de bajo riesgo, definido como T1c/T2a, PSA  $\leq 10$  ng/ml, y Gleason en la biopsia  $\leq 6$ . Los factores más importantes para predecir la evolución de la enfermedad antes del tratamiento son el estadio, el nivel de PSA en sangre, el volumen tumoral (nº de biopsias positivas y porcentaje del material obtenido en la biopsia que está afectado por el tumor) y el grado de agresividad del tumor, referido como puntuación de Gleason.

Las opciones actualmente recomendadas en pacientes con CP localizado de bajo riesgo son la vigilancia activa o el tratamiento radical (prostatectomía radical (PR), radioterapia externa (RT) y braquiterapia) (7). Estos dos abordajes, ofrecen un buen control oncológico de la enfermedad (8-10) pero conllevan una comorbilidad asociada importante como la incontinencia urinaria que afecta al 5-20% de los pacientes intervenidos o la disfunción eréctil, presente en el 30-60% de los casos que deterioran su calidad de vida (11-13), con una tasa de mortalidad del 0%-1,5% (6). En este contexto podría considerarse que se está administrando un tratamiento excesivo, ya que muchos CP pequeños, localizados y bien diferenciados no progresarán (14). Con el fin de reducir el riesgo de un tratamiento excesivo en este subgrupo de pacientes, se han propuesto diferentes estrategias de tratamiento alternativas a la conducta intervencionista como el manejo conservador mediante una actitud expectante y la vigilancia activa (VA), que

consiste en el seguimiento estrecho del paciente y su tratamiento cuando exista progresión de la enfermedad.

Se están desarrollando nuevas tecnologías con carácter mínimamente invasivo para el abordaje del CP localizado, como el tratamiento focal mediante ablación crioquirúrgica de la próstata (CSAP), ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o terapia fotodinámica entre otras. La terapia fotodinámica utiliza fármacos fotosensibilizantes (15). Padeliporfina representa una nueva generación de fotosensibilizantes conocidos como agentes de oclusión vascular, activados por láser. Estos nuevos fotosensibilizantes son rápidamente eliminados del torrente circulatorio sin extravasación, ocasionando un daño localizado y controlado del endotelio vascular (16). La liberación de los radicales libres ocasiona una oclusión vascular del área iluminada que produce la necrosis del tejido en esta zona.

Los aspectos físicos, y las posibles secuelas, influyen en la calidad de vida y en la manera en la que la persona va a afrontar la enfermedad y la supervivencia. De hecho, existen numerosos estudios que muestran que el diagnóstico de CP produce importantes problemas psicosociales (17). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (18).

### PADELIPORFINA (TOOKAD<sup>®</sup>)

Padeliporfina en monoterapia está autorizada para pacientes adultos con adenocarcinoma de próstata unilateral de bajo riesgo, no tratados previamente, con una esperanza de vida igual o superior a 10 años y estadio clínico T1c o T2a, índice de Gleason  $\leq 6$ , utilizando un método de biopsia de alta resolución, PSA  $\leq 10$  ng/ml, tres cilindros positivos para cáncer con una longitud máxima del cilindro con cáncer de 5 mm en cualquiera de los cilindros o 1-2 cilindros positivos para cáncer con afectación cancerosa  $\geq 50\%$  en cualquiera de los cilindros o una densidad de PSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> (19).

La posología recomendada es una dosis única de 3,66 mg/kg de padeliporfina base (4 mg/kg de padeliporfina dipotásica). Se presenta en viales que contienen 183 mg o 366 mg polvo para solución inyectable.

Padeliporfina se administra como parte de una terapia fotodinámica focalizada vascular (VTP, *Vascular-Targeted Photodynamic therapy*). El procedimiento VTP se realiza con anestesia general tras una preparación rectal. Padeliporfina se administra mediante inyección intravenosa durante 10 minutos, a continuación, se aplica estimulación luminosa a la próstata durante 22 minutos y 15 segundos con luz láser a 753 nm a través de fibras ópticas intersticiales utilizando un dispositivo láser con una potencia de 150 mW/cm de fibra que libera una energía de 200 J/cm.

Padeliporfina está contraindicada en pacientes con diagnóstico de colestasis, en pacientes con intervención previa en la próstata que pueda haber dañado el esfínter urinario interno y en pacientes con exacerbación actual de una enfermedad intestinal inflamatoria rectal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática. El tratamiento no debe administrarse a pacientes en los que no pueda lograrse un Índice de Densidad Luminosa (IDL)  $\geq 1$ .

No se recomienda la repetición del tratamiento en el mismo lóbulo, ni el tratamiento secuencial del lóbulo contralateral de la próstata. No debe realizarse el tratamiento simultáneo de los dos lóbulos.

1

Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT:  
24 de septiembre de 2019.

## Farmacología

La padeliporfina es retenida en el sistema vascular y es farmacológicamente activa cuando se le hace llegar luz láser con una longitud de onda de 753 nm, con lo que desencadena una cascada de reacciones fisiopatológicas que producen necrosis focalizada al cabo de unos días. La activación en el interior de la vasculatura tumoral iluminada genera radicales de oxígeno que causan hipoxia local, con lo que se liberan radicales de óxido nítrico. El resultado es una vasodilatación arterial transitoria que desencadena la liberación de un vasoconstrictor, la endotelina-1. El rápido consumo de radicales de óxido nítrico por los radicales de oxígeno lleva a la formación de especies de nitrógeno reactivo (ENR), en paralelo a la constricción arterial. Este proceso se ve favorecido por la apoptosis de las células endoteliales inducida por las ENR y el inicio de la necrosis autopropagada de las células tumorales mediante peroxidación de sus membranas (19).

### Eficacia (20)

La eficacia de padeliporfina como parte de una terapia fotodinámica vascular (VTP) focalizada para el tratamiento del CP localizado se ha evaluado en el ensayo pivotal de fase III PCM 301 comparado frente a vigilancia activa.

Además, se han realizado tres ensayos de fase II en CP, en los que se probaron tres dosis de padeliporfina (2, 4 y 6 mg/kg) y dos dosis de luz de 753 nm (200 y 300 julios/cm de fibra), siendo los siguientes parámetros de tratamiento los que se han considerado óptimos: 3,66 mg/kg de dosis de padeliporfina (4 mg/kg de padeliporfina dipotásica) con una energía de luz de 200 J/cm y un mínimo de 1 para el IDL. Además de la dosis y la energía luminosa, se debe tener en cuenta el número de fibras y el tamaño de la próstata (la longitud total del difusor respecto al volumen de próstata a tratar).

### Estudio pivotal de fase III PCM 301

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto, realizado en 10 países europeos, que compara padeliporfina como parte de una terapia fotodinámica vascular focalizada (P-VTP) con la vigilancia activa (VA). Se aleatorizaron 413 pacientes, 206 al grupo de P-VTP y 207 al grupo de VA. Los principales criterios de inclusión fueron la presencia de CP localizado de bajo riesgo con adenocarcinoma, índice de Gleason 3 + 3 como máximo, con dos de tres cilindros positivos para cáncer y longitud máxima de un cilindro con cáncer de 5 mm en cualquiera de los cilindros (como mínimo 3 mm en los pacientes con solo un cilindro positivo), en estadio clínico de hasta T2a, PSA  $\leq$  10 ng/ml y volumen de la próstata igual o superior a 25 ml e inferior a 70 ml y que no hubieran recibido tratamiento previo. Los pacientes debían ser diagnosticados mediante ecografía transrectal (ETR) con biopsia guiada de 10 a 24 núcleos realizada en los 12 meses previos a la entrada en el estudio.

Entre los principales criterios de exclusión se encuentran el haber recibido cualquier tratamiento previo o actual para el CP incluida la cirugía, la radioterapia (externa o braquiterapia) y quimioterapia, pacientes con intervención quirúrgica para hipertrofia benigna de próstata, con esperanza de vida inferior a 10 años, pacientes en los que no se pudiera llevar a cabo la anestesia general o una resonancia magnética (RMN) y pacientes con historia de enfermedad inflamatoria intestinal rectal, estenosis uretral, retención urinaria aguda, y en tratamiento con medicamentos fotosensibilizantes, antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, que no pudieran ser suspendidos desde 10 días antes a 3 días después del procedimiento. También se excluyeron pacientes con alteración de la función renal y hepática. La inclusión de los pacientes en tratamiento con inhibidores de la 5-alfa reductasa en los 6 meses previos fue evaluada caso por caso.

El procedimiento VTP consistió en la inyección intravenosa de 3,66 mg/kg de padeliporfina, seguida de iluminación con luz láser aplicada mediante fibras ópticas intersticiales que se habían insertado

transperinealmente en la glándula prostática. En caso de enfermedad unilateral, se aplicó tratamiento focalizado en un lóbulo. En caso de enfermedad bilateral, se aplicó un tratamiento bilateral, de forma simultánea o consecutiva. Se permitió la repetición del tratamiento de lóbulos que dieran positivo para el cáncer en el seguimiento realizado a los 12 meses.

La VA consistió en determinaciones seriadas del PSA, examen rectal digital (DRE) cada 3 meses y biopsia de próstata guiada por ultrasonidos (ETR) a los 12 y 24 meses.

Se definieron las siguientes poblaciones de análisis:

- Población por intención de tratar (ITT): incluye a todos los sujetos asignados al azar.
- Población por intención de tratar modificada (mITT): incluye todos los sujetos de la población ITT del brazo de P-VTP independientemente de la cantidad recibida e inició cualquier procedimiento relacionado con el tratamiento (incluida la anestesia) y todos los sujetos en la población ITT aleatorizados al grupo de vigilancia activa.
- Población por protocolo (PP): incluye a todos los sujetos de la población ITT, asignados al azar a cualquiera de los grupos, sin violaciones importantes del protocolo.

La población por intención de tratar (ITT) se utilizó para todas las variables de eficacia, y las poblaciones por intención de tratar modificada (mITT) y por protocolo se utilizaron para las variables primarias de eficacia. El estudio tuvo dos co-variables principales: la tasa de ausencia de cáncer confirmado según la histología realizada a los 24 meses (co-variable primaria A) y la diferencia en la tasa de fracaso del tratamiento asociado a progresión observada de la enfermedad (co-variable primaria B). El CP de riesgo moderado o alto se definió como aquel que presentara cualquiera de los siguiente eventos: > 3 cilindros claramente positivos para cáncer; patrón primario o secundario de Gleason  $\geq$  4; al menos un cilindro con cáncer con una longitud > 5 mm; PSA > 10 ng/ml en 3 mediciones consecutivas; cáncer de próstata en estadio T3; metástasis y muerte relacionada con el CP.

Las principales variables secundarias del estudio fueron el número total de cilindros positivos, la tasa de tratamiento radical adicional para el CP, ya fuera cirugía, radioterapia (haz externo, braquiterapia), HIFU, crioterapia, terapia hormonal o quimioterapia, y la tasa de eventos graves relacionados con el CP (extensión del cáncer a T3, metástasis y muerte relacionada con el CP), tasa de acontecimientos adversos y tasa de incontinencia, disfunción eréctil y síntomas urinarios, comunicados por los pacientes.

Para las 2 co-variables primarias, las biopsias fueron analizadas por parte del Panel de Revisión de Resultados, independiente y ciego, teniendo en cuenta las evaluaciones de patología local y centralizada.

La calidad de vida se registró utilizando los cuestionarios IPSS (International Prostate Symptoms Score) para síntomas urinarios (escala de 0-35 puntos; a mayor sintomatología, mayor puntuación), y el cuestionario IIEF-15 (15-question International Index of Erectile Function) para disfunción eréctil (a mejor función eréctil, mayor puntuación), en los 7 días posteriores al tratamiento y después cada 3 meses hasta el mes 12 y en el mes 24, en los pacientes que recibieron padeliporfina. La calidad de vida general se midió con el cuestionario EQ-5D a los 12 y 24 meses.

En la Tabla 1 se presentan las características basales de la población, según el grupo de tratamiento, tanto en pacientes por intención de tratar (ITT) como del subgrupo de pacientes que cumplieron los criterios de la indicación finalmente autorizada (pacientes con CP localizado unilateral de bajo riesgo, excluidos los de muy bajo riesgo).

En la Tabla 2 se muestran los resultados de las variables principales de eficacia del estudio PCM 301 a los 24 meses, en la totalidad de la glándula prostática y en el lóbulo tratado, en la población ITT y en los

pacientes que cumplían los criterios de la indicación. Los resultados en la población por protocolo (PP) fueron consistentes con los resultados en la población con intención de tratar modificada (mITT) para la covariable primaria A, ausencia de cáncer en el mes 12 y el mes 24.

La tasa de ausencia de cáncer en el mes 24 fue del 49% con P-VTP y del 13,5% en el de VA [RR: 3,62 (IC 95%: 2,50-5,26),  $p < 0,001$ ]. La proporción de pacientes en la población ITT que progresaron en 24 meses en el grupo de P-VTP fue menor que en el grupo de vigilancia activa (28,2% vs. 58,0%, HR = 0,34 [0,25 – 0,47],  $p < 0,001$ ) y la mediana de tiempo hasta la progresión en el grupo con P-VTP fue de 28,3 meses (IC 95%: 26,0 – 30,6) y de 14,1 meses (IC 95%: 12,9 – 23,8) en el brazo de VA [HR [HR: 0,34; IC 95%: 0,24 - 0,46,  $p < 0,001$ ]. Un 5,3% vs. 27,1% de los pacientes en el brazo de P-VTP y VA respectivamente, recibieron terapia radical, por lo que no se les realizó biopsia para confirmar su estado.

**Tabla 1: PCM301 – Características basales de la población por intención de tratar (ITT) y los pacientes que cumplían los criterios de la indicación, según el grupo de tratamiento.**

Característica	Población ITT		Pacientes que cumplían los criterios de la indicación	
	Grupo P-VTP N=206	Grupo de VA N=207	Grupo P-VTP N=80	Grupo de VA N=78
<b>Edad (años)</b>				
Media ± DE	64,2 ± 6,70	62,9 ± 6,68	63,9 ± 6,27	62,3 ± 6,32
Intervalo: mín, máx	45, 85	44, 79	48, 74	46, 73
Pacientes ≥ 75 años, n (%)	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
<b>Enfermedad unilateral, n (%)</b>	157 (76,2)	163 (78,7)	80 (100)	78 (100)
<b>Enfermedad bilateral, n (%)</b>	49 (23,8)	44 (21,3)	No procede	No procede
<b>Estadios clínicos</b>				
T1, n (%)	178 (86,4)	180 (87,0)	66 (82,5)	71 (91,0)
T2a, n (%)	28 (13,6)	27 (13,0)	14 (17,5)	7 (9,0)
<b>Número total de cilindros positivos</b>				
Media ± DE	2,1 ± 0,68	2,0 ± 0,72	2,2 ± 0,74	2,1 ± 0,76
Intervalo: mín, máx	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3
<b>Volumen estimado de la próstata (cc)</b>				
Media (DE)	42,5 (12,49)	42,5 (11,76)	37,2 (9,67)	37,6 (9,63)
Intervalo: mín, máx	25, 70	25, 70	25, 68	25, 66
<b>PSA (ng/ml)</b>				
Media (± DE)	6,19 ± 2,114	5,91 ± 2,049	6,98 ± 1,796	7,12 ± 1,704
Intervalo: mín, máx	0,1, 10,0	0,5, 10,0	1,0, 10,0	3,1, 10,0

Abreviaturas: Grupo P-VTP: grupo de padeliporfina como parte de una terapia fotodinámica vascular focalizada; Grupo de VA: vigilancia activa; DE: desviación estándar.

TI = T1c: no hubo ningún paciente con T1a

El análisis de sensibilidad no mostró ningún efecto de la edad, el número de cilindros positivos, el volumen de la próstata y el estado basal de la enfermedad (unilateral/bilateral) sobre el porcentaje de pacientes con biopsia negativa a los 24 meses (riesgo relativo en la población ITT a los 24 meses de 3,67 [2,53, 5,33]).

Los resultados de la variable secundaria diferencia entre los dos grupos en la tasa de tratamiento radical posterior para el CP, se muestran en la Tabla 3. En la población ITT, de los 58 (28,2%) pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en el grupo de P-VTP, solo 11 (5,3%) se sometieron a tratamiento radical, 18 (8,7%) se sometieron a un segundo procedimiento VTP y 29 (14,1%) no recibieron ningún otro tratamiento al final del estudio. De los 121 (58,5%) pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en el grupo de VA, 54 (26,1%) se sometieron a tratamiento radical y 67 (32,4%) no recibieron

tratamiento activo al final del estudio. A los pacientes del grupo de VA no se les ofreció una VTP posterior.

El número de pacientes que inició un tratamiento radical fue mayor en el brazo de VA, a los 24 meses, 6,2% (IC 95%: 3,6 – 10,7) en el brazo P-VTP vs. 30,8% (IC 95%: 24,8 – 38,0) en el de VA, ( $p < 0,001$ ). La mediana de tiempo hasta la terapia radical no se había alcanzado en el mes 48 en el grupo de P-VTP, y fue de 36,9 meses en el brazo de VA.

En cuanto a los resultados de la variable carga tumoral en la población ITT a los 24 meses, globalmente, se observó una menor carga tumoral en el brazo de P-VTP. Los resultados específicos se muestran en la tabla 4.

En el brazo de P-VTP sólo hubo un acontecimiento grave relacionado con el CP (CP T3 y metástasis). A los 24 meses, 11 pacientes del brazo de VA tenían cáncer de próstata T3 y uno de ellos con metástasis.

En el análisis de subgrupos en la población ITT, en los pacientes con enfermedad unilateral (30,6% vs. 57,7% de los pacientes habían progresado en los brazos de P-VTP y VA, respectivamente). La mediana de tiempo hasta progresión fue de 26,1 meses (IC 95%: 25,2-30,6) de P-VTP vs. 14,2 meses en el brazo de VA (HR: 0,38 (IC 95%: 0,27-0,54);  $p < 0,001$ ) y en los pacientes con enfermedad bilateral (20,4% vs. 59,1% de los pacientes habían progresado en los brazos de P-VTP y VA, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 28,3 meses (IC 95%: 28,3-NA) con P-VTP y de 14,1 meses en el brazo de VA (HR: 0,23 (IC 95%: 0,11-0,48);  $p < 0,23$ ). Basándose en un análisis post-hoc, que incluye únicamente el 38% de la población del ensayo (39% del brazo P-VTP y 38% del brazo de VA), la compañía solicitó limitar la indicación en pacientes con cáncer de próstata unilateral localizado de bajo riesgo, excluyendo los de muy bajo riesgo.

**Tabla 2: PCM301 – Co-variables principales de eficacia – Totalidad de la glándula prostática y lóbulo(s) tratado(s)\* – Población ITT y pacientes que cumplían los criterios de la indicación.**

Número de sujetos con	Población ITT		Pacientes que cumplían los criterios de la indicación	
	Grupo P-VTP N=206	Grupo de VA N=207	Grupo P-VTP N=80	Grupo de VA N=78
<b>Co-variable primaria A: Tasa de ausencia de cáncer confirmado según la histología realizada a los 24 meses</b>				
<b>Biopsia negativa, n (%)</b>	101 (49,0) <sup>a</sup>	28 (13,5) <sup>a</sup>	36 (45,0) <sup>e</sup>	8 (10,3) <sup>e</sup>
<b>Biopsia negativa en el lóbulo tratado*, n (%)</b>	129 (62,6) <sup>b</sup>	40 (19,3) <sup>b</sup>	52 (65,0) <sup>f</sup>	11 (14,1) <sup>f</sup>
<b>Sin resultados de biopsia, n (%)</b>	38 (18,4)	86 (41,5)	11 (13,8)	34 (43,6)
Sujetos que recibieron tratamiento radical, no se realizaron una biopsia, n (%)	12 (5,8)	55 (26,6) <sup>c</sup>	6 (7,5)	27 (34,6)
Otros motivos <sup>d</sup> , n (%)	26 (12,6)	31 (15,0)	5 (6,3)	7 (9,0)
<b>Biopsia positiva, n (%)</b>	67 (32,5)	93 (44,9)	33 (41,3)	36 (46,2)
<b>Biopsia positiva en el lóbulo tratado*, n (%)</b>	39 (18,9)	81 (39,1)	17 (21,3)	33 (42,3)
a Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 3,62 (2,50; 5,26); valor $p < 0,001$ b Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 3,24 (2,41; 4,36); valor $p < 0,001$ c Cinco de los 60 pacientes que recibieron tratamiento radical se hicieron una biopsia en el mes 24. d Por ejemplo: retirada del estudio, justificación médica, negativa del sujeto. e Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 4,39 (2,18; 8,83); valor $p < 0,001$ f Cociente de riesgos (IC del 95 %) = 4,61 (2,60; 8,16); valor $p < 0,001$				
<b>Co-variable primaria B: Diferencia en la tasa de fracaso del tratamiento asociado a progresión observada de la enfermedad</b>				

<b>Número de sujetos con progresión en el mes 24, n (%)</b>	58 (28,2) <sup>g</sup>	121 (58,5) <sup>g</sup>	27 (33,8) <sup>h</sup>	53 (67,9) <sup>h</sup>
Progresión a Gleason $\geq$ 4	49 (23,8)	91 (44,0)	19 (23,8)	40 (51,3)
<b>Número de sujetos con progresión en el lóbulo tratado* en el mes 24, n (%)</b>	24(11,7) <sup>i</sup>	90(43,5) <sup>i</sup>	7(8,8) <sup>j</sup>	39(50,0) <sup>j</sup>

g Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) ajustado (IC del 95 %) = 0,34 (0,24; 0,46); valor p < 0,001  
h Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) ajustado (IC del 95 %) = 0,31 (0,20; 0,50); valor p < 0,001  
i Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) ajustado (IC del 95 %) = 0,17 (0,12; 0,27) ; valor p  $\leq$  0,001  
j Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) ajustado (IC del 95 %) = 0,11 (0,05; 0,25); valor p < 0,001

Abreviaturas: Grupo P-VTP: grupo de padeliporfina como parte de una terapia fotodinámica vascular focalizada; Grupo de VA: vigilancia activa; DE: desviación estándar; ITT: por intención de tratar.

\* El lóbulo(s) tratado en el grupo VA se definió como el lóbulo(s) con enfermedad en el momento basal.

**Tabla 3: Estudio PCM301 – Número de sujetos que iniciaron tratamiento radical a los 24 meses - Población ITT y pacientes que cumplían los criterios de la indicación**

Característica	Población ITT		Pacientes que cumplían criterios de la indicación	
	Grupo P-VTP N = 206	Grupo VA N = 207	Grupo P-VTP N = 80	Grupo VA N = 78
<b>Número de pacientes que iniciaron un tratamiento radical, n(%)</b>	12 (5,8)	62 (29,9)	6 (7,5)	28 (35,9)
<b>Número de pacientes que iniciaron un tratamiento radical después de la progresión de la enfermedad, n (%)</b>	11 (5,3)	54 (26,1)	5 (6,3)	25 (32,1)

**Tabla 4. Carga tumoral en el mes 24 por grupo de tratamiento (evaluación del patólogo local), en la población ITT**

Característica	P-VTP N = 206	Vigilancia activa N = 207
<b>Número total de cilindros positivos</b>		
Número de observaciones	169	120
Media <sup>a</sup> (DE)	0,6 (1,06)	1,7 (1,59)
Rango: mínimo, máximo	0, 5	0, 7
<b>Cambio desde la situación basal</b>		
Media (SD)	-1,5 (1,23)	-0,3 (1,71)
Rango: mínimo, máximo	-3,4	-3, 6
<b>Longitud total de los cilindros con cáncer (mm)</b>		
Número de observaciones	168	121
Media <sup>a</sup> (DE)	1,5 (4,05)	5,0 (7,88)
Rango: mínimo, máximo	0, 32	0, 46
<b>Cambio desde la situación basal</b>		
Media (SD)	-2,8 (4,81)	1,3 (7,88)
Rango: mínimo, máximo	-12, 29	-8, 42
<b>Longitud máxima de los cilindros con cáncer (mm)</b>		
Número de observaciones	168	121
Media <sup>a</sup> (DE)	1,0 (2,27)	3,0 (4,06)
Rango: mínimo, máximo	0, 14	0, 21
Categorías de longitud:		
< 5 mm, n (%)	156 (92,9)	97 (80,2)
$\geq$ 5 mm, n (%)	12 (7,1)	24 (19,8)

<i>Cambio desde la situación basal</i>		
Media (SD)	-1,9 (2,68)	0,4 (4,14)
Rango: mínimo, máximo	-6, 11	-5, 18
<b>PSA Basal, N</b>	206	207
Media (DE)	6,19 (2,11)	5,91 (2,05)
Rango: mínimo, máximo	0,1, 10,0	0,5, 10,0
<b>PSA Mes 24, N</b>	178	160
Media <sup>a</sup> (DE)	3,07 (2,91)	5,27 (4,22)
Rango: mínimo, máximo	0,2, 24,6	0,2, 19,6
<i>Cambio desde la situación basal</i>		
Media (DE)	-3,08 (3,05)	-0,68 (4,10)
Rango: mínimo, máximo	-9,4, 14,6	-9,7, 11,1

<sup>a</sup> valor-p < 0,001 Test t de Student

DE: desviación estándar

Cuando se considera la progresión ipsilateral, el índice de riesgo para padeliporfina frente a la vigilancia activa es de 0,11 (IC 95%: 0,05-0,25). Cuando se considera la progresión de la glándula entera, la relación de riesgo para padeliporfina frente a vigilancia activa es de 0,31 (IC 95% = 0,20-0,50).

Calidad de vida: Efecto en la morbilidad urinaria y la función eréctil tras el tratamiento con P-VTP

Los datos de calidad de vida (EQ5D) se presentaron solo de la situación basal y en el mes 24. A la hora de evaluar la tolerabilidad global en el mes 24, se contabilizó también a los pacientes ya reclutados que se sometieron a un tratamiento radical en la puntuación de los síntomas prostáticos y la función eréctil. En cada grupo, la puntuación de la calidad de vida disminuyó ligeramente entre el tiempo basal y el mes 24, sin diferencia estadísticamente significativa.

Efecto en la morbilidad urinaria: Puntuación Internacional de Síntomas de la Próstata (IPSS)

Los resultados informados por los pacientes en relación con los síntomas prostáticos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos, ni comparados con los valores de referencia.

En el estudio PCM301 la puntuación IPSS 7 días después del procedimiento VTP aumentó un promedio de 7,2 puntos (de 7,6 a 14,8) en la población ITT. Estos resultados mejoraron en el 3<sup>er</sup> mes (9,6 puntos en la población ITT), y volvieron a los valores basales en el 6<sup>o</sup> mes (7,5 puntos en la población ITT) y fue de 6,6 puntos en la población ITT en el mes 24. En el grupo de VA, la puntuación IPSS disminuyó ligeramente a lo largo del tiempo hasta el mes 24, pero fue mayor que en el grupo de padeliporfina en el mes 24, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. No hubo aumento de los síntomas urinarios con P-VTP en comparación con el grupo de VA.

Efecto en la función eréctil (IIEF):

Las puntuaciones en el dominio de la función eréctil del cuestionario IIEF-15 mostraron, 7 días después del procedimiento VTP, en una escala de 30 puntos en comparación con los valores de referencia, una disminución marcada de 7,1 puntos (de 18,6 a 11,5) en la población ITT, así como un empeoramiento moderado en la función eréctil hasta 3 meses después del procedimiento, tras 24 meses, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

**Seguridad (20)**

El tratamiento con padeliporfina es parte del procedimiento VTP, por tanto, en el perfil de seguridad se incluyen los efectos adversos (EA) relacionados tanto con el fármaco, como con el dispositivo y con el propio procedimiento.

En el ensayo clínico pivotal los EA de grado 3-4 y efectos adversos graves (EAG), fueron más frecuentes en el grupo de P-VTP que en el de VA como era esperable. El 94,9% de los pacientes tratados con P-VTP presentaron algún EA (78,7% relacionados con el tratamiento) comparado con el 55,1% del grupo de VA. Los EA grado 3 se presentaron en un 20,3% del brazo P-VTP (9,6% relacionados

con el tratamiento) vs. 9,2% del brazo de VA, y los EA grado 4 se presentaron en el 1,5% de los pacientes tratados con P-VTP (0,5% (1 paciente) relacionados con el tratamiento) vs. 0,5% del grupo de VA. La proporción de pacientes con EAG fue de 29,9% con P-VTP (15,2% relacionado con el tratamiento) vs. 10,1% con VA. El 1,0% vs. 0,5% de los pacientes suspendieron el tratamiento por EA en el brazo de P-VTP y VA, respectivamente.

Relacionado con la fototoxicidad, en un paciente (en la fase II) tratado con 2 mg/kg de padeliporfina se notificó neuropatía óptica isquémica de grado 3.

Los datos de seguridad de padeliporfina con VTP proceden principalmente de un análisis agrupado de 398 pacientes (población ITT) que recibieron 3,66 mg/kg de padeliporfina e intensidad de luz de 200 J/cm de fibra (en los ensayos clínicos de fase II y III), si bien 7 pacientes no recibieron padeliporfina debido a EA que ocurrieron después de administrar la anestesia, pero antes de la administración de padeliporfina. En el análisis combinado de los ensayos de fase II y III, se notificaron 1.375 EA en 331 de 398 sujetos (83,2%) de la población de seguridad. Entre ellos, 902 EA en 290 pacientes (72,9%) se consideraron relacionados con el fármaco y/o el dispositivo y/o el procedimiento VTP. Los EA notificados con mayor frecuencia (>10%) con P-VTP vs. VA fueron: disuria (28,4% vs. 2,4%), disfunción eréctil (25,6% vs. 11,6%), hematuria (20,6% vs. 2,9%), dolor perineal (15,6% vs. 0,5%) y retención urinaria (14,1% vs. 1,0%), urgencia miccional (9,8% vs. 1,0%), infecciones del tracto urinario (7,5% vs. 4,3%), incontinencia urinaria (6,0% vs. 4,8%) y fracaso de la eyaculación (5,0% vs. 0,5%). En los pacientes con VA, los EA fueron generalmente resultado del tamaño de la próstata o de biopsias.

Un paciente falleció en el brazo de P-VTP y ninguno en el de VA, si bien la muerte no estuvo relacionada con el fármaco del estudio o el dispositivo o el procedimiento VTP. Un sujeto tuvo una reacción anafiláctica a la anestesia y no recibió padeliporfina. Además, hubo un evento potencialmente mortal (Grado 4) (broncoespasmo) relacionado con un fármaco anestésico. Hubo un EA grado 5 (infarto de miocardio que causó la muerte) a la dosis recomendada, si bien no se consideró que estuviera relacionado con P-VTP.

Los pacientes que recibieron tratamiento bilateral presentaron mayor número de EA y EAG relacionados con el fármaco del estudio, el dispositivo o el procedimiento VTP, que los pacientes que recibieron tratamiento unilateral: EA 88,9% bilateral vs. 81,4% unilateral y EAG 26,5% bilateral vs. 17,2% unilateral.

En la población agrupada, sólo 35 pacientes se sometieron a retratamiento en el lóbulo previamente tratado. El retratamiento fue principalmente después del examen de la primera biopsia del estudio (6 meses para los estudios de fase II y PCM304 y 12 meses para el estudio PCM301). Hubo un pequeño aumento de EA y EAG en los pacientes que volvieron a tratarse en comparación con aquellos que solo recibieron tratamiento una vez (EA: 94,3% vs. 82,6%; EAG 25,7% vs. 19,4% respectivamente).

Los resultados a más largo plazo (48 meses) parecen mostrar menor disfunción eréctil e incontinencia urinaria en el brazo de padeliporfina, si bien estos datos deben ser confirmados con los estudios postautorización requeridos por la EMA (estudio PAES CLIN1501 PCM401).

Existe riesgo de fotosensibilidad cutánea y ocular con exposición a la luz después del tratamiento con padeliporfina. Es importante que todos los pacientes se protejan de la luz en las 48 horas siguientes al procedimiento (gafas de sol, prendas oscuras). La administración de medicamentos fotosensibilizantes (como tetraciclinas, sulfonamidas, quinolonas, fenotiazinas, hipoglucémicos derivados de la sulfonilurea, diuréticos tiazídicos o amiodarona) debe evitarse desde por lo menos 10 días antes del procedimiento con padeliporfina, hasta por lo menos 3 días después del procedimiento.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores indolentes de próstata son adenocarcinomas bien diferenciados y su historia natural sin ningún tratamiento es larga, sin que se produzca progresión en la mayoría de los casos en los 20 años siguientes al diagnóstico (21), pero la posibilidad de progresión local del tumor o de metastatización a largo plazo existe, incluso en pacientes considerados de bajo riesgo (22). En este contexto, se hace necesaria la identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión para establecer un pronóstico y evitar el sobretratamiento. La VA se ha llevado a cabo con el objetivo de evitar el sobretratamiento en pacientes con CP de bajo riesgo (23) y lograr el momento correcto para el tratamiento curativo en pacientes con una esperanza de vida de más de 10 años, con un seguimiento regular que permitiera detectar una posible progresión. La muerte debida a neoplasia prostática es infrecuente (24), siendo la causa de muerte más frecuente en los pacientes incluidos en programas de VA la enfermedad cardiovascular, pero todavía está por determinar si en aquellos pacientes que reciben tratamiento curativo después de un periodo de VA, el tiempo durante el que están en VA puede empeorar la evolución clínica posterior de la enfermedad. Las series publicadas hasta el momento recogen unas tasas variables de CP no curable similares a las de pacientes sometidos a PR inmediata tras el diagnóstico (25). Tras PR, pacientes seleccionados con una esperanza de vida superior a 10 años (26) y cáncer localizado de bajo grado tienen 80-85% de probabilidad de permanecer libres de enfermedad a los 15 años de la cirugía, si bien no está exenta de complicaciones, como la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil o impotencia que en la mayoría de los casos aparecen inmediatamente después de la cirugía y mejoran transcurrido algún tiempo. El objetivo de la PR es la erradicación de la enfermedad, mientras que, siempre que sea posible, se preserve la función urinaria y sexual (27).

Los estudios en pacientes de bajo riesgo en VA muestran que entre el 4 y el 10% progresan al cabo de un año y entre el 15 y el 27% a los 2 años. La VA y el tratamiento diferido del CP localizado se ha asociado con una supervivencia a 10 años de entre el 96% y el 100% de los pacientes (27), sin embargo, la aceptación de la VA por los pacientes con CP varía según los estudios desde un 6 a 8% (28, 29) a un 57% (30).

En una actualización del estudio Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) (31), con 2.494 pacientes en VA, un 21,1% de los pacientes recibió tratamiento radical, la tasa global de supervivencia fue del 86,5%, sin ningún caso de muerte por CP, pero con una mediana de tiempo de seguimiento de tan solo 1,2 años, cuando el tiempo promedio hasta la progresión, es decir, el tiempo medio de demora de un tratamiento radical es de 4,5 años (31).

Entre los inconvenientes de la VA cabe mencionar el retraso en realizar un tratamiento definitivo, el riesgo de progresión y/o metástasis, ansiedad por parte del paciente, la necesidad de controles periódicos frecuentes y complicaciones derivadas de las biopsias y que no están estandarizados los criterios para seleccionar y monitorizar pacientes dentro de un programa de VA.

El tratamiento focal se presenta como una opción intermedia entre el tratamiento radical y la VA en el manejo de pacientes con CP de riesgo bajo-moderado. El tipo de terapia debe ser adaptado a las características individuales y a la situación particular de cada paciente, por lo que el problema de estos tratamientos focales es la correcta selección de los pacientes.

Las terapias de ablación focal como crioterapia e HIFU se recomiendan solo como opciones terapéuticas alternativas para pacientes de bajo riesgo que no son aptos para cirugía o radioterapia. El objetivo del tratamiento focal es erradicar la lesión índice con el máximo control oncológico posible mientras se minimiza la exposición de estructuras vecinas y así disminuir la morbilidad postoperatoria (32), reducir la potencial morbilidad psicológica a los

varones no tratados al ofrecerles alguna forma de tratamiento con un mínimo impacto sobre la calidad de vida, el retratamiento con terapia focal o global si fuese necesario y retrasar la terapia radical o evitar una terapia radical innecesaria, evitando así sus complicaciones (33). También se pretende reducir el riesgo de progresión y/o tasa de reclasificación que afecta alrededor del 42-46% (28, 29) de un tercio de los pacientes que requieren intervención en 5 años. Sin embargo, tampoco existe consenso sobre los criterios que deben utilizarse para identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento focal.

Las técnicas focales (como la criocirugía de la próstata, terapia focal fotodinámica, HIFU, ablación focal con láser, resección transuretral del la próstata, terapia termal con microondas intersticiales, radiofrecuencia intersticial, electroporación irreversible, termoterapia con nanopartículas, radioterapia externa, braquiterapia o protón terapia) proponen tratar únicamente el tejido prostático afecto con la esperanza y la expectativa de que pueda conservarse la función genitourinaria (34), pero con frecuencia el CP es multifocal, por lo que es primordial determinar preoperatoriamente, con suficiente precisión, si una lesión unifocal y/o unilateral es clínicamente significativa, basándose en las características clínicas y patológicas de la biopsia para determinar la localización y extensión de la enfermedad. Por lo tanto, como ya se ha dicho, la mayor limitación de estos tratamientos es la correcta selección de los pacientes.

Padeliporfina es un agente utilizado en terapia focal fotodinámica, que cuando se activa con láser, desencadena una cascada de eventos fisiopatológicos que resultan en una necrosis localizada (19). La eficacia de padeliporfina como parte de una terapia fotodinámica focalizada vascular (VTP) para el tratamiento del CP localizado se ha evaluado en el ensayo de fase III PCM301 frente a vigilancia activa (20). P-VTP no ha sido comparado con otras terapias focales ni con la prostatectomía radical, lo que dificulta el posicionamiento de padeliporfina como parte de una VTP frente a otras alternativas al no haber comparaciones directas. En pacientes con CP de bajo riesgo, P-VTP produjo una mejoría estadísticamente significativa en la probabilidad de una biopsia negativa a los 24 meses (49% vs. 13,5%, RR: 3,62 (IC 95%: 2,5-5,26),  $p < 0,001$ ) en comparación con la VA. Los resultados fueron consistentes en el análisis de subgrupos de la enfermedad unilateral (RR 3,48 [2,30 - 5,24]) y bilateral (4,31 [1,80 - 10,32]). P-VTP también ha demostrado diferir el tiempo hasta la progresión del tumor respecto a VA de forma estadísticamente significativa (mediana de tiempo hasta la progresión de 28,3 meses y 14,1 meses respectivamente [HR 0,34; IC 95%: 0,24 - 0,46,  $p < 0,001$ ]), y la proporción de pacientes que progresaron en los 24 meses en el grupo de padeliporfina fue menor que en el grupo de VA (28,2% vs. 58,0%) [HR: 0,34;  $p < 0,001$ ] (20). Aunque los resultados de eficacia del estudio PCM 301 muestran un beneficio a corto plazo en términos de progresión de la enfermedad con P-VTP, aplazando la necesidad de una terapia radical por una diferencia media de alrededor de 14 meses en comparación con la VA, no todos los pacientes que progresaron recibieron un tratamiento radical. Los resultados de pacientes sometidos a terapia activa/radical en el estudio PCM 301 están dominados por el exceso de terapia radical en el brazo de VA en los dos primeros años, por lo que el análisis adicional proporcionado sobre la demora en la progresión y el tiempo para recibir una terapia radical debe considerarse con la debida cautela. En este sentido, también se debe tener en cuenta que la indicación actual se refiere a un subgrupo determinado post hoc que no se identificó a priori, y que a partir del segundo año, la eficacia de P-VTP se evalúa clínicamente, con aportes inciertos del valor absoluto de PSA sin biopsias de próstata sistémicas, al no ser obligatorias de acuerdo con el protocolo del estudio, el seguimiento de los pacientes se llevó a cabo según el estándar de tratamiento de cada institución. Así mismo, cabe destacar que prácticamente no hay datos sobre las posibles consecuencias de la cicatrización local posterior al tratamiento P-VTP en caso de progresión

de la enfermedad, por lo que la seguridad y la eficacia de la terapia radical posterior es incierta.

El seguimiento de 4 años del estudio PCM301 mostró que la terapia fotodinámica vascular dirigida (VTP) con padeliporfina redujo significativamente el hallazgo biopsico posterior de tumores de grado más alto y, en consecuencia, menos pacientes cambiaron a terapia radical, específicamente cirugía o radioterapia. La tasa de transición a terapia radical después de P-VTP, en comparación con la VA después de 2 años (7% vs. 32%) se mantuvo a los 3 años (15% vs. 44%) y a los 4 años (24% vs. 53%) (HR = 0,31; IC 95%: 0,21-0,46;  $p < 0,001$ ).

Teniendo en cuenta que P-VTP se utiliza en terapia focal fotodinámica, el comparador ideal del estudio hubiera sido otra terapia focal, si bien teniendo en cuenta que en pacientes con CP de bajo riesgo se puede plantear también la VA o la PR según características del paciente y de la enfermedad, la VA como comparador se puede considerar aceptable. Respecto a la duración del estudio, se aceptó un seguimiento de 2 años con posterior seguimiento hasta 5 años. Sin embargo, es preciso un seguimiento más prolongado de los pacientes para evaluar mejor los resultados, en particular la supervivencia global.

La indicación finalmente autorizada para P-VTP se ha limitado a pacientes con cáncer de próstata unilateral localizado de bajo riesgo, excluyendo los de muy bajo riesgo, que desean retrasar la terapia radical, con información completa sobre riesgos potenciales e incertidumbres, en base a un análisis post-hoc, que incluye únicamente el 38% de la población del ensayo.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico de P-VTP fueron alteraciones del sistema urinario y reproductivo (prostatitis, retención urinaria y disfunción eréctil). Con P-VTP puede haber disfunción eréctil (30,5%) aunque se evite una PR, y puede durar hasta más de 6 meses después del procedimiento. También existe un riesgo potencial de aumento de la estenosis uretral (1,0%, si bien, los 2 casos reportados no tuvieron relación con el P-VTP) o problemas de flujo urinario, retención urinaria (15,2%), infección genitourinaria (10,2%), incontinencia urinaria (12,7%), lesión perineal y el dolor perineal (23,4%), fallo en la eyaculación (8,1%), prostatitis (3,6%), después del procedimiento VTP con padeliporfina (20).

El perfil de seguridad de P-VTP a corto plazo (hasta 48 meses) se ha caracterizado adecuadamente, no habiéndose detectado hasta la fecha aumento en el riesgo de metástasis o mortalidad relacionada con el CP en los estudios de fase II y fase III, pero se desconoce la seguridad a largo plazo de P-VTP.

En este sentido, teniendo en cuenta la corta duración del seguimiento y el riesgo potencial de que P-VTP comprometa los resultados del tratamiento local con intención curativa, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha considerado necesario que el titular de la autorización aporte datos adicionales para abordar los problemas relacionados con la eficacia y seguridad de P-VTP. Se tendrán que presentar los resultados con seguimiento de 7 años del estudio de fase III en pacientes con CP localizado en comparación con VA incluyendo un estudio de biopsia en profundidad (PCM301 FU5) y los resultados de un estudio observacional de cohorte a largo plazo de pacientes con CP localizado de bajo riesgo unilateral tratados con P-VTP (CLIN1501 PCM401), para seguir investigando la eficacia a largo plazo de padeliporfina y su impacto en la progresión de la enfermedad, incluido el posible impacto en la eficacia de la terapia radical posterior en pacientes con CP de bajo riesgo (excluyendo riesgo muy bajo) y caracterizar la seguridad a largo plazo de padeliporfina. Los resultados de estos estudios no estarán disponibles hasta finales de 2020 y 2025 respectivamente.

En el estudio PCM301, no hubo diferencia en la calidad de vida en el cuestionario EQ5D entre los pacientes que se sometieron a tratamiento radical (prostatectomía) y los que permanecieron en VA. Esto está en línea con los resultados de calidad de vida en el mes 24 que no estuvo influenciado por el tratamiento con P-VTP. Con respecto al puntaje IPSS, aquellos que se sometieron a prostatectomía tuvieron puntuaciones consistentemente mayores que aquellos que no lo hicieron, lo que indica que la función urinaria empeora en pacientes sometidos a prostatectomía. La puntuación de la función eréctil fue similar entre los grupos de VA y prostatectomía hasta los 12 meses. No hubo aumento de los síntomas urinarios con P-VTP en comparación con el grupo de VA. Las puntuaciones en el dominio de la función eréctil del cuestionario IIEF-15 mostraron un empeoramiento moderado hasta 3 meses después del procedimiento, pero el resultado en el mes 24 fue comparable en los 2 grupos. A la hora de interpretar estos resultados, debe tenerse en cuenta el diseño abierto del estudio.

Varios ensayos clínicos han utilizado padeliporfina en la terapia focal (35-39), no obstante, faltan estudios de ensayos clínicos con estadísticas más amplias que demuestren aspectos en relación con la supervivencia de los pacientes comparados con los tratamientos habituales del CP. En el ensayo clínico de fase II PCM201, el 83% de los pacientes, tuvieron biopsia negativa a los 6 meses. En el ensayo clínico de fase II PCM203 (35) el 79% de los pacientes, tuvieron biopsia negativa a los 6 meses y en un 88% con necrosis a los 7 días. En el análisis de 117 pacientes de los 3 ensayos de fase II (PCM201, PCM202 y PCM203) (38), se observó una tasa de biopsia negativa a los 6 meses del 68,4%. La necrosis extra-prostática fue observada en el 67,2% de los pacientes, habitualmente sin repercusión clínica para los pacientes.

El estudio de fase III PCM304 (40), cohorte de un solo brazo, con P-VTP en 81 pacientes con CP localizado de riesgo bajo/intermedio llevado a cabo en tres países latinoamericanos (México, Perú y Panamá), la proporción de pacientes con biopsias negativas al mes 12 fue del 74% (60/81 pacientes, IC 95%: 63,1 – 83,2). No se observó diferencia en la calidad de vida con el tiempo. En cuanto a los EA, un total de 42/81 (52%) pacientes comunicaron EA leves o moderados y 4/81 (4,9%) experimentaron EA graves resueltos sin secuelas.

Un estudio publicado recientemente (41) donde se analizó la morbilidad y las dificultades técnicas quirúrgicas en 45 pacientes sometidos a PR radical de rescate post-terapia fotodinámica, el 31% de los pacientes tuvieron márgenes quirúrgicos positivos y un 88% presentaron PSA indetectable a los 23 meses de seguimiento.

Por otro lado, el estudio Scandinavian Prostate Cancer Group Study (SPCG-4) (42), comparó la observación versus la prostatectomía en estadios clínicos T1-T2; con un seguimiento de 23,2 años, concluye que la PR se relaciona con una disminución del riesgo de muerte, siendo el riesgo relativo (RR) a 18 años de 0,71 (IC 95%: 0,59 – 0,86), y a una disminución del riesgo de muerte específico por cáncer (RR = 0,56; IC 95%: 0,41 – 0,77), si bien, una gran proporción de los pacientes del grupo en observación que sobrevivieron a largo plazo no necesitó tratamiento. El beneficio fue mayor para los pacientes menores de 65 años (RR: 0,45) y en aquellos con un tumor de riesgo intermedio (RR: 0,38). En pacientes mayores, redujo el riesgo de metástasis (RR: 0,38). El número de pacientes que es necesario tratar para prevenir una muerte (NNT) fue, con un seguimiento de 18 años, de 8. El NNT desciende a 4 si se tienen en cuenta los pacientes menores de 65 años.

En el estudio PIVOT (43) que comparó la PR versus la observación, no encontró diferencias significativas en la mortalidad global y específica en ambos grupos después de 12 años de seguimiento, la PR no reducía significativamente la mortalidad específica por CP [5,8 % en el grupo con PR y 8,4 % en el grupo en observación (HR: 0,63; IC 95 %: 0,36 a 1,09; p=0,09; reducción del riesgo absoluto: 2,6%)] ni la mortalidad general [47% en el grupo con PR y 49,9% en el grupo en

observación (HR: 0,88; IC 95%: 0,77 - 1,08; p=0,2; reducción del riesgo absoluto: 2,9%]. La PR redujo la mortalidad por cualquier causa en los hombres con valores de PSA superiores a 10 ng/ml (p=0,04) (44). Hay en marcha un estudio observacional, multicéntrico, de un programa de monitorización de VA en el CP en España (45) pero por el momento sólo se dispone de datos preliminares.

El estudio PROTECT (46) que compara la VA (N=545), la PR (N=553) y la radioterapia de haz externo (N= 545) para el tratamiento del CP, tras una mediana de 10 años, la mortalidad específica por CP era baja independientemente del tratamiento asignado, sin diferencia significativa entre los tratamientos. La cirugía y la radioterapia se asociaron con incidencias más bajas de progresión de la enfermedad y metástasis que la VA. Se registraron 17 muertes específicamente por cáncer de próstata en total: 8 en el grupo de VA, 5 en el grupo de cirugía y 4 en el de radioterapia; la diferencia entre los grupos no fue significativa (p=0,48 para la comparación global). Se desarrollaron más metástasis en el grupo de VA (33; 6,3 eventos por 1000 personas-años; IC 95%, 4,5-8,8) que en el de cirugía (13 hombres; 2,4 por 1000 personas-años; IC 95%, 1,4 a 4,2) o el de radioterapia (16; 3,0 por 1000 personas-años; IC 95%, 1,9-4,9) (p = 0,004 para la comparación global). Se registraron tasas más altas de progresión de la enfermedad en el grupo de VA (112; 22,9 eventos por 1000 personas-años; IC 95%, 19,0-27,5) que en el de cirugía (46; 8,9 por 1000 personas-años; IC 95%, 6,7-11,9) o el de radioterapia (46; 9,0 por 1000 personas-años; IC 95%, 6,7-12,0) (p = 0,004 para la comparación global). La elección del tratamiento va a depender de la probabilidad de que el tumor esté limitado a la glándula prostática y por lo tanto sea potencialmente curable, del estadio de la enfermedad, tamaño tumoral y grado histológico (grado de agresividad del tumor), del riesgo de recurrencia del tumor, la edad del paciente y estado general, así como enfermedades asociadas y potenciales efectos secundarios de los tratamientos, teniendo en cuenta las preferencias individuales (47).

En el contexto del CP de bajo riesgo, la VA es una opción de manejo válida, planteada para evitar un posible sobretratamiento y las complicaciones derivadas de los tratamientos efectivos en caso de progresión. P-VTP ha demostrado diferencias significativas en el número de biopsias negativas a dos años y el tiempo hasta progresión respecto a VA. Sin embargo, el perfil de seguridad de P-VTP se podría considerar en línea con el de la PR (alteraciones del sistema urinario y reproductivo, con un rango de incidencia de EA similar), lo que, junto con la ausencia de datos de eficacia a largo plazo, podría cuestionar un uso preferente frente a VA. No se dispone de comparaciones directas con otras terapias focales. En este sentido, no es posible predecir si un tratamiento es claramente superior a otro, y no hay consenso sobre qué criterios deben utilizarse para la identificación de los pacientes candidatos a terapia focal. En el caso de que se considerara el uso de P-VTP antes que una PR, debe tenerse en cuenta la ausencia de datos comparativos directos de eficacia entre las dos técnicas y las posibles diferencias de eficacia de ambas técnicas, la ausencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo con P-VTP, las incertidumbres sobre la eficacia y seguridad de un tratamiento radical posterior o si es posible evitarlo, al menos en una parte de los pacientes, así como la falta de información suficiente sobre el retratamiento del lóbulo ipsilateral o el tratamiento secuencial del lóbulo contralateral para determinar la eficacia y seguridad de un segundo procedimiento de P-VTP.

## CONCLUSIÓN

Padeliporfina como parte de una terapia fotodinámica focalizada vascular, está autorizada en pacientes con adenocarcinoma de próstata unilateral de bajo riesgo, no tratados previamente, con una esperanza de vida igual o superior a 10 años y criterios de la autorización (estadio clínico T1c o T2a, índice de Gleason ≤ 6, utilizando un método de biopsia de alta resolución, PSA ≤ 10 ng/ml, tres cilindros positivos para cáncer con una longitud máxima del cilindro con cáncer de 5 mm en

cualquiera de los cilindros ó 1-2 cilindros positivos para cáncer con afectación cancerosa  $\geq 50\%$  en cualquiera de los cilindros o una densidad de PSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup>, en base a los resultados de un estudio de fase III abierto. En el estudio pivotal con seguimiento a corto plazo, se observó, frente a la vigilancia activa, un mayor número de pacientes con biopsias negativas a los 2 años con P-VTP que la VA (49% vs. 13,5%, RR: 3,62,  $p < 0,001$ ), y una menor proporción de pacientes con progresión en los 2 años (28,2% vs. 58,0%) y una mayor mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad (28,3 meses vs. 14,1 meses [HR 0,34;  $p < 0,001$ ]).

Debe ser administrado únicamente por personal que haya recibido formación en terapia fotodinámica focalizada vascular.

Los EA con padeliporfina como parte de una VTP son principalmente genitourinarios. La incidencia de EA en el estudio europeo de fase III PCM301 fue mayor en el brazo de P-VTP que en el de VA (EA: 94,9% vs. 55,1%; EAG: 29,9% vs. 10,1% y EA grado 3: 20,3% vs. 9,2%). Los principales efectos adversos fueron disfunción eréctil (37,6%), hematuria (28,4%), disuria (27,4 %), dolor/hematoma perineal (15,2%), retención urinaria (16,2%), urgencia miccional (10,7%), polaquiuria (10,2%), infección urinaria (10,7%), incontinencia (9,6%) e incapacidad eyaculatoria (8,1 %) y hepatotoxicidad (1,5%).

Por el momento no se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo de padeliporfina como parte de una VTP focalizada y la seguridad y la eficacia de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia) posterior a la administración de padeliporfina no están claras.

No hay información suficiente sobre el retratamiento del lóbulo ipsilateral o el tratamiento secuencial del lóbulo contralateral para determinar la eficacia y seguridad de un segundo procedimiento de P-VTP. Por lo tanto, no se recomienda repetir el tratamiento del mismo lóbulo ni el tratamiento secuencial del lóbulo contralateral de la próstata. Tampoco se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática.

Teniendo en cuenta que el perfil de seguridad de P-VTP se asemeja al de la PR y que no existen ensayos comparativos de padeliporfina con otras terapias focales ni con PR, que persisten incertidumbres relativas a la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, la imposibilidad de predecir la afectación unilateral en pacientes con CP de bajo riesgo y las dificultades en la correcta selección de los pacientes, así como el impacto en términos de eficacia de una posible PR posterior, por el momento, y en relación a las alternativas terapéuticas, resulta difícil encontrar qué pacientes serían candidatos a tratamiento.

Este posicionamiento podrá ser revisado una vez que se disponga de los resultados de los estudios postautorización (PCM301 FU5 y CLIN1501 PCM401).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Tookad® (padeliporfina).

## REFERENCIAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de próstata en cifras [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjRkZmI0NWEtY2UxYy00OGFhLWI1NzAtMDM1NzU1NzJjZWNhIiwidCI6ImJyTnJyTjJLTUyYyNGMtdNDNhYS05MTgxLWY2N2YxYzI3OTAY0SIsImMiOiJh9>.
2. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain.

Results from nine population-based cancer registries. Clin Transl Oncol. 1 de febrero de 2018;20(2):201-11.

3. Angelis R.D., Sant M., Coleman M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. The Lancet Oncology (2014) 15, 23–34.
4. Andriole GL, Crawford D, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from randomized prostate cancer screening trial. N Engl J Med. 2009;360:1310a9.
5. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. BJU Int. 19 de septiembre de 2012;110(11b):E701-6.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Monttet N, Van der Kwast TH, Wiegand T, Zattoni F; miembros de la Asociación Europea de Urología (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Prostate Cancer 2012. Uroweb 2012. Disponible en: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf).
7. González A y Lázaro M. Cáncer de próstata. SEOM (2017). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/prostata?showall=&start=0.n> (Acceso enero 2019).
8. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2009;27:4300-5.
9. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer 2011;117:1429-37.
10. Sylvester JE, Grimm PD, Wong, J. Fifteen-Year Biochemical Relapse Free Survival, Cause Specific Survival, and Overall Survival Following I-125 Prostate Brachytherapy in Clinical Localized Prostate Cancer: Seattle Experience. Int J Biol Oncol Phys 2011;81: 376-381.
11. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive open radical prostatectomy. JAMA 2009; 302: 1557-64.
12. Sharma NL, Shah NC, Neal DE, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Br J Cancer 2009; 101: 1491-6.
13. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J. Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate Cancer Survivors. N Engl J Med. 2008; 358:1250-1261. DOI: 10.1056/NEJMoa074311
14. Wilt TJ, Brawer MK. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1.910-1.914.
15. Lecornet E, Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Terapia focal en cáncer de próstata: una estrategia para solucionar el problema del sobretratamiento. Arch Esp Urol. 2010;63:845-52.
16. Domínguez-Escrig JL y Ramón-Borja JC. Ablación focal con laser y la terapia vascular fotodinámica con Tookad® soluble, en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo. Monographic issue: Focal therapy in prostate cancer. Arch. Esp. Urol. 2016; 69 (6): 327-336.
17. Oraá Tabernero N, Sánchez Fuentes M, Ossola Lentati G, Velez E, Cervas FJ, del Pino N. Eficacia de las intervenciones psicológicas en hombres con cáncer de próstata. Psicooncología. Vol. 10, Núm. 2-3, 2013, pp. 339-351. ISSN: 1696-7240 – DOI: 10.5209/rev\_PSIC.2013.v10.n2-3.43454
18. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.

19. Ficha técnica de Tookad® (padeliporfina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tookad-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tookad-epar-product-information_es.pdf). (Acceso febrero 2019).
20. European Public Assessment Report de Tookad® (padeliporfina). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tookad-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tookad-epar-public-assessment-report_en.pdf). (Acceso febrero 2019).
21. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293(17):2095a101.
22. Popiolek M, Rider JR, Andr n O, Andersson SaO, Holmberg L, Adami HaO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *Eur Urol*. 2013;63(3):428a35.
23. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124a37.
24. Klotz L. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer. *Curr Urol Rep [Internet]*. 2015 [citado 20 de julio de 2015];16(4). Recuperado a partir de: <http://link.springer.com/10.1007/s11934a015a0492az>.
25. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):355a7.
26. Wilt, T.J., Brawer, M.K., Jones, K.M., Barry, M.J., Aronson, W.J., Fox, S., et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl J. Med* 2012. 367, 203–213.
27. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. EAU guidelines on prostate cancer. March, 2015. Disponible en: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf).
28. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA, Carroll PR, CaPSURE Investigators. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol*. 2008;180(4):1330a4; discussion 1334a5.
29. Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003;170(5):1804a7.
30. Miodinovic R, Jones JS, Pujara AC, Klein EA, Stephenson AJ. Acceptance and Durability of Surveillance as a Management Choice in Men with Screen-detected, Low-risk Prostate Cancer: Improved Outcomes with Stringent Enrollment Criteria. *Urology*. 2011;77(4):980a4.
31. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):597-603.
32. Marchetti P, Eggener S. Focal therapy for clinically localized prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2011; 64: 815-21.
33. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localized unifocal and multifocal prostate cancer: A prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13:622–32.
34. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Otori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenhaim L; International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2260-7.
35. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. TOOKAD ((R)) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(6):766-74.
36. Taneja SS, Bennett J, Coleman J, Grubb R, Andriole G et al. Final Results of a Phase I/II Multicenter Trial of WST11 Vascular Targeted Photodynamic Therapy for Hemi-Ablation of the Prostate in Men with Unilateral Low Risk Prostate Cancer Performed in the United States. *J Urol*. 2016 ;196(4):1096-104.
37. Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localized prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int*. 2015 ;116(6):888-96.
38. Azzouzi, A.R., Barret, E., Bennet, J. et al. TOOKAD® Soluble focal therapy: pooled analysis of three phase II studies assessing the minimally invasive ablation of localized prostate cancer. *World J Urol* 2015 Jul; 33 (7): 945-53.
39. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus F et al. Padeliporfin vascular targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(2):181-191.
40. Rodriguez-Rivera JA, Rodriguez-Lay R, Zegarra-Montes L, Benzaghoud F, Gaillac B, Azzouzi AR, et al. Extensi n de la indicación de terapia fotodinámica dirigida vascular con padeliporfirina (WST11): Resultados de un estudio multicéntrico latinoamericano del cáncer de próstata. *Actas Urol gicas Espa olas* Vol. 42 N m. 10. Diciembre 2018.
41. Pierrard V, Lebdai S, Kleinclaus F, Azzouzi AR, Terrier JE, Fortier E, et al. Radical prostatectomy after vascular-targeted photodynamic therapy with padeliporfin: feasibility and early and intermediate results. *J. Urol* 2019 Feb;201(2):315-321. doi: 10.1016/j.juro.2018.08.084.
42. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932a42.
43. Cheng JY. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) in Perspective. *J Clin Med Res*. 2013;5(4):266a8.
44. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(3):203a13.
45. Rubio Briones J, Borque A, Esteban LM, Iborra I, López PA, Gil JM, et al. Programa de monitorización de la vigilancia activa en cáncer de próstata en España de la Sociedad Española de Urología; resultados preliminares. *Actas Urológicas Españolas* 2016;40(1): 3-10. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.05.006>.
46. Hamdy F.C. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 ; 375(15) : 1415-24.
47. Barceló A., Ramos M., de la Iglesia M.T., and Zaforteza M. (2015). Treatment of prostate cancer according to life expectancy, comorbidity and clinical practice guidelines. 2015. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 38.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi**

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

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Urología, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.