

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®) en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico.

IPT, 31/2021. V1

Fecha de publicación: 25 de junio de 2021<sup>†</sup>

El cáncer de próstata (CP) es el segundo más frecuente entre los hombres en España. Se estima que durante el año 2018 se diagnosticaron unos 31.000 casos nuevos y se produjeron unas 6.000 defunciones 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). 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*, por sus siglas en inglés) y en fases localizadas de la enfermedad (3), lo que hace necesaria la identificación de los pacientes con mayor riesgo de progresión para establecer un pronóstico y evitar el sobretratamiento. En Europa, se estima que el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) representa el 7% de todos los casos de cáncer de próstata (4).

Las guías clínicas europeas establecen que los pacientes con enfermedad localizada, sin metástasis detectables mediante las pruebas de imagen convencionales, tienen un riesgo alto de progresión si presentan un estadio TNM  $\geq T2c$ , una puntuación en la escala de Gleason 8-10 o un PSA  $>20$  ng/ml (5). El tratamiento recomendado para estos pacientes es radioterapia radical con deprivación androgénica o prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica. En pacientes que rechazan tales tratamientos o que no pueden recibirlos, se recomienda espera en observación y tratamiento de deprivación androgénica (TDA) diferido. Sin embargo, ninguna de las formas de castración médica o quirúrgica elimina completamente la producción de andrógenos intratumorales (6), por lo que los pacientes pueden progresar presentando “resistencia a la castración”, definida como progresión bioquímica (aumento de los niveles de PSA) o progresión radiológica, a pesar de tener niveles de testosterona bajo castración  $< 50$  ng/dl o  $1,7$  nmol/l” (1).

En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) se estima que la supervivencia libre de metástasis es de 31,5 meses y la supervivencia global de 45,3 meses (7). El desarrollo de metástasis está relacionado con los niveles basales de PSA y con el tiempo de duplicación del PSA (8–10).

La supervivencia libre de metástasis (SLM) se ha propuesto como un marcador subrogado para SG en pacientes con CP localizado (11).

Los nuevos tratamientos con antiandrogénos de nueva generación (acetato de abiraterona, enzalutamida) han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con CPRC metastásico (CPRCm). Hasta la autorización de enzalutamida y apalutamida, no había disponible ningún tratamiento para pacientes con CPRC no metastásico.

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 (12). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (13).

## ENZALUTAMIDA (XTANDI®)

Enzalutamida está autorizado y ha sido objeto de evaluación en el correspondiente informe de posicionamiento terapéutico en las indicaciones para el tratamiento de hombres adultos con CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TDA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada, y para el tratamiento del CPRCm que progresa durante o tras el tratamiento con docetaxel.

En el presente informe se evaluará la indicación más reciente de este fármaco, para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) de alto riesgo.

La dosis recomendada de enzalutamida es de 160 mg al día (cuatro cápsulas o comprimidos de 40 mg en una sola dosis diaria).

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

### Farmacología

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que actúa a varios niveles: inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la traslocación 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.

### Eficacia

La eficacia de enzalutamida para el tratamiento del CPRCnm se ha evaluado en el ensayo de fase III MDV3100-14 (PROSPER) y un ensayo de soporte de fase II MDV3100-90 (STRIVE).

#### Estudio MDV3100-14 (PROSPER) (14, 15)

Estudio de fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego, comparado con placebo, que incluyó 1401 pacientes con CPRCnm con PSA  $\geq 2$  ng/ml a pesar de presentar testosterona sérica  $\leq 50$  ng/dl (1,73 nmol/l) y tratamiento con TDA o castración quirúrgica. Los pacientes incluidos debían tener un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 10$  meses (factor que indica alto riesgo para la aparición de metástasis) y ausencia de metástasis confirmada mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE). Los pacientes que habían recibido tratamiento previo con un antagonista de receptores de andrógenos debían presentar aumento de PSA tras 4 o más semanas de lavado.

Se excluyeron pacientes con deficiencias en recuentos hematológicos, historial convulsivo o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluyendo infarto de miocardio en los 6 meses previos a la aleatorización, angina inestable en los 3 meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA 3 ó 4, antecedentes de arritmias ventriculares clínicamente significativas, hipotensión ( $<86$  mmHg), bradicardia ( $<45$  lpm) o hipertensión no controlada (PAS  $>170$  mmHg o PAD  $>105$  mmHg).

Se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase funcional de la NYHA I o II) y de aquellos que tomaban medicamentos que bajan el umbral

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

convulsivo. Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes convulsivos, predisposición a sufrir convulsiones, o que hubieran recibido ciertos tratamientos para el cáncer de próstata (quimioterapia, ketoconazol, acetato de abiraterona, aminoglucetimidina y/o enzalutamida).

Se asignó a los pacientes a recibir 160 mg de enzalutamida al día (n=933) o placebo (n=468) y se estratificaron según el tiempo de duplicación del PSA (<6 meses o ≥ 6 meses) y el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no).

Las características basales y demográficas estuvieron equilibradas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años en el brazo de enzalutamida y de 73 años en el de placebo. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 71%) del estudio eran de raza caucásica, el 16% asiática y el 2% negra. La mayoría (80%) tenían un ECOG de 0 y el 19% de 1. El 95,2% de los pacientes habían recibido terapia endocrina previa para el cáncer de próstata (95,8% en el grupo de enzalutamida y 94% en el grupo de placebo); y el 69% había recibido tratamiento previo con un fármaco antagonista de receptores androgénicos como bicalutamida, flutamida o nilutamida.

La variable principal del estudio fue la SLM, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica o la muerte hasta 112 días después de la retirada del tratamiento sin evidencia de progresión radiográfica, lo que ocurriera primero. Pese a la nomenclatura utilizada -SLM-, no se especifica que la progresión sea a distancia, por lo que esta variable podría considerarse como supervivencia libre de progresión (SLP). Las variables secundarias principales de eficacia fueron tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y supervivencia global. Otras variables secundarias fueron tiempo hasta quimioterapia citotóxica, supervivencia libre de quimioterapia, tiempo hasta progresión del dolor según el cuestionario BPI-SF y la calidad de vida relacionada con la salud medida mediante el cuestionario FACT-P.

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de progresión radiológica o muerte, comparada con placebo (Tabla 1, Figura 1). Los resultados de SLM fueron consistentes en todos los subgrupos predefinidos: tiempo de duplicación del PSA (<6 meses o ≥6 meses), la región demográfica (América del Norte, Europa, resto del mundo), la edad (<75 o ≥ 75), ECOG-PS (0 o 1), Gleason al diagnóstico (<8 o ≥8), PSA basal (≤10,73 o >10,73), LDH basal (< 178 U/l o ≥ 178 U/l), hemoglobina basal (<13,4 g/dl o ≥13,4 g/dl) y el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no).

La SG se evalúa en tres análisis intermedios preestablecidos, de los cuales en el momento de la autorización de la nueva indicación se habían presentado dos, el primero en el momento del análisis final de SLM (con 165 eventos) (HR = 0,80 [IC 95%: 0,58-1,09], p = 0,1519) y el segundo (con 288 eventos) (HR = 0,83 [IC 95%: 0,65-1,06], p = 0,1344). La mediana de SG no se alcanzó en ningún brazo y ninguno de los análisis demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos de tratamiento (Figura 2).

En una actualización publicada con datos de SG (16), por el momento no evaluados por las agencias reguladoras, con fecha de corte Octubre de 2019 y con un 31% de eventos en el grupo de enzalutamida vs. un 38% de eventos en el grupo placebo, se observa una mediana de SG de 67,0 meses vs. 56,3 meses para los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente (HR 0,73, IC95% 54,4-63,0, p=0,001). Aunque estos datos corresponderían al tercer análisis intermedio, se han considerado los datos finales al cruzar el límite de significación estadística establecido.

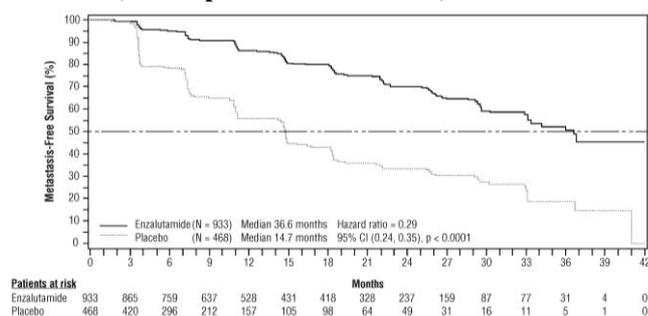
No se han detectado diferencias significativas en el cambio observado desde el estado basal en la puntuación del cuestionario FACT-P.

**Tabla 1: Resumen de los resultados de eficacia del estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)**

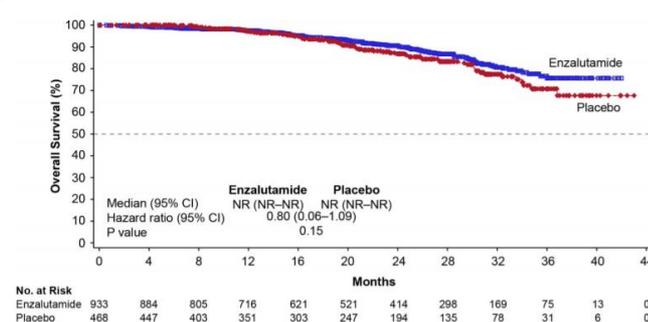
	Enzalutamida N = 933	Placebo N = 468
<b>Variable principal</b>		
<b>Supervivencia libre de metástasis</b>		
Número de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup>	36,6 (33,1-NA)	14,7 (14,2-15,0)
Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,29 (0,24-0,35)	
Valor p <sup>3</sup> : Error! No se encuentra el origen de la referencia.	p < 0,0001	
<b>Variables secundarias principales de eficacia</b>		
<b>Tiempo hasta la progresión del PSA</b>		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup> : Error! No se encuentra el origen de la referencia.	37,2 (33,1-NA)	3,9 (3,8-4,0)
Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,07 (0,05-0,08)	
Valor p <sup>3</sup>	p < 0,0001	
<b>Tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica</b>		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC del 95%) <sup>1</sup> : Error! No se encuentra el origen de la referencia.	39,6 (37,7-NA)	17,7 (16,2-19,7)
Hazard ratio (IC del 95%) <sup>2</sup>	0,21 (0,17-0,26)	
Valor p <sup>3</sup>	p < 0,0001	

NA = No alcanzado. <sup>1</sup>Basado en estimaciones de Kaplan-Meier. <sup>2</sup>El HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del tiempo de duplicación del PSA y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso. El HR es relativo a placebo y favorece a enzalutamida si es < 1. <sup>3</sup>El valor p se basa en la prueba de rangos logarítmicos estratificada según el tiempo de duplicación de PSA (< 6 meses, ≥ 6 meses) y uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no).

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SLM en el estudio PROSPER (análisis por intención de tratar)**



**Figura 2. Estimaciones de Kaplan-Meier del primer análisis provisional de SG (15).**



Estudio MDV3100-09 (STRIVE)

Este estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, comparó enzalutamida frente a bicalutamida en pacientes con CPRC metastásico o no metastásico en progresión bioquímica o radiográfica a pesar de TDA. Participaron 396 pacientes que fueron aleatorizados a recibir enzalutamida 160 mg diarios (n = 198) o bicalutamida 50 mg diarios (n = 198). La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la objetivación de progresión radiográfica, bioquímica o muerte. En el grupo de pacientes con CPRCnm (n = 139), el 27,1% (19/70) de los pacientes tratados con enzalutamida progresaron, frente al 71,0 % (49/69) de los tratados con bicalutamida (HR = 0,24 [IC 95%: 0,14-0,42] y la mediana de tiempo hasta la progresión no se alcanzó en el grupo de enzalutamida frente a 8,6 meses en el grupo de bicalutamida.

### Seguridad

El perfil de seguridad de enzalutamida en pacientes con CPRCnm se basa fundamentalmente en los resultados del estudio PROSPER. Además, el perfil de enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico y no metastásico ha sido evaluado en otros 5 estudios aleatorizados que incluyen en conjunto a 5464 pacientes, de los cuales 3179 recibieron tratamiento con enzalutamida.

En el estudio de fase 3 PROSPER, 930 pacientes con CPRCnm de alto riesgo recibieron enzalutamida. La mediana de duración del tratamiento fue de 18,4 meses en el grupo de enzalutamida frente a 11,1 meses en el de placebo, por lo que sería de esperar una tasa mayor de efectos adversos (EA) en el grupo de enzalutamida. En general, la incidencia de EA relacionados con el tratamiento fue mayor en el grupo de enzalutamida (62,5%) que en el de placebo (45,4%). Los EA que presentaron mayor incidencia en el grupo de enzalutamida tras ajustar según la duración del tratamiento fueron fatiga, disminución del apetito e hipertensión (incidencia  $\geq 2\%$  comparadas con placebo). En general, la incidencia de EA grado  $\geq 3$  fue mayor en el grupo de enzalutamida que en el grupo placebo (31,4% vs. 23,4%).

El riesgo de convulsiones fue un efecto adverso de interés especial preespecificado. Se presentaron convulsiones en 3 pacientes (0,3%) en el grupo de enzalutamida y ninguno en el grupo placebo, a pesar de que los pacientes con historial de convulsiones fueron excluidos. Los 3 eventos se consideraron relacionados con el tratamiento y en un caso supuso la suspensión del mismo. La incidencia de convulsiones fue similar a lo descrito en el perfil de seguridad de enzalutamida con anterioridad. Otros EA de interés más frecuentes en el grupo de enzalutamida tras ajustar por tiempo de tratamiento (nº de eventos cada 100 pacientes-año) incluyeron deterioro cognitivo y de memoria (3,8% vs. 1,8%), fatiga (22,9% vs. 13,1%) y astenia (6,9% vs. 5,7%). Estos tres EA tuvieron una incidencia menor que lo descrito anteriormente para enzalutamida, en estudios en los que la mayoría de los pacientes tenían un estado más avanzado de la enfermedad.

Otros EA de interés identificados durante el estudio fueron el riesgo de caídas, fracturas y síncope. La incidencia fue mayor tras ajustar por tiempo de tratamiento en enzalutamida frente a placebo para el riesgo de caídas (9,5% vs. 4,1%), fracturas (9,5% vs. 5,1%), pero menor para el riesgo de síncope (7,7% vs. 8,5%). La incidencia de caídas fue mayor en pacientes mayores de 75 años y la incidencia de fracturas parece estar en relación con el tiempo de tratamiento, ya que la mayoría ocurrieron después de 180 días de tratamiento.

La hipertensión fue un EA común, en el 8% de los pacientes del grupo de enzalutamida y en el 5,1% del grupo control, tras ajustar por tiempo de tratamiento. No se observaron diferencias en la incidencia de hipertensión según historia de hipertensión previa, habiéndose excluido del estudio los pacientes con hipertensión

significativa y no controlada. La incidencia de abandono de tratamiento por ese motivo fue baja (0,1%).

Los eventos cardiovasculares seleccionados (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico) fueron más frecuentes en el grupo de enzalutamida tras ajustar por tiempo de tratamiento: 4,1% vs. 2,9%. La incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en pacientes que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular (9,9% en enzalutamida vs. 8,6% en placebo) que en aquellos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (2,6% enzalutamida vs. 1,5% placebo). Se debe tener en cuenta que no se estudiaron pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa (como IAM en los 6 meses anteriores, angina inestable los 3 meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA 3 o 4). La incidencia de eventos en el grupo de enzalutamida fue más acusada en el periodo comprendido entre 31-180 días de tratamiento.

Se ha descrito una incidencia mayor de segundas neoplasias malignas en los pacientes tratados con enzalutamida (2,1% vs. 1,0%), aunque no se ha podido esclarecer la relación entre la inhibición del receptor androgénico y su desarrollo.

Las tasas de deterioro renal fueron mayores en el grupo placebo (1,7% vs. 4,1%) y similares para el deterioro hepático (1,2% vs. 1,9%). No se identificaron otros riesgos en poblaciones especiales. Los ajustes de tratamiento y abandonos fueron en general bajos: reducciones de dosis (10,1% vs. 2,8%), interrupciones de tratamiento (15,4% vs. 8,6%) y abandonos (9,4% vs. 6,0%). Los EA que más frecuentemente causaron abandono del tratamiento fueron fatiga (1,6%), infarto agudo de miocardio (0,4%), insuficiencia cardiaca (0,3%), accidente cerebrovascular (0,3%) y náuseas (0,3%).

Hasta la fecha de corte de recogida de datos, 103 (11,0%) pacientes del grupo de enzalutamida y 62 (13,2%) del grupo placebo han muerto. La causa más común de muerte fue la progresión de la enfermedad (5,5% de los pacientes tratados con enzalutamida y 9,6% de los tratados con placebo), seguido de muerte por otras causas (5,3% frente a 3,4%). En el estudio pivotal las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que produjeron la muerte se relacionaron con trastornos cardíacos (1,0% enzalutamida frente a 0,4% placebo).

### DISCUSIÓN

En la última década se han aprobado varios tratamientos para el CPRC metastásico con antiandrogénos de nueva generación (acetato de abiraterona, enzalutamida), basándose en estudios que demostraron un aumento de la SG (17-22), lo cual ha llevado a la investigación de la utilidad de enzalutamida en el contexto de la enfermedad no metastásica de alto riesgo. Actualmente, el tratamiento de los pacientes con recidiva bioquímica sin metástasis aún detectables por pruebas de imagen tras el tratamiento radical del CP localizado es la TDA (5,23, 24).

A pesar de tratamiento con TDA, algunos pacientes presentarán niveles de PSA en aumento. Se ha investigado la relación de la cinética del PSA y el pronóstico de la enfermedad, y se ha propuesto el tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) como marcador de riesgo para identificar a un subgrupo de pacientes con CPRCnm con mayor riesgo de progresar a enfermedad metastásica y muerte. Dado que el pronóstico vital de los pacientes con CPRC empeora notablemente una vez se desarrollan metástasis, los esfuerzos se dirigen actualmente hacia la identificación de aquellos pacientes en alto riesgo de desarrollar metástasis que pudieran beneficiarse de un tratamiento que retrase la aparición de las mismas.

La comprobación de la ausencia de metástasis requiere un estudio radiológico completo y estricto, descartando su presencia

tanto a nivel óseo como visceral. La resistencia a la castración, debe verificarse con los incrementos correspondientes de PSA junto a una testosterona sérica < 50 ng/dL o progresión radiológica (25). En el estudio PROSPER, la mayoría de los pacientes (69%) habían recibido antiandrógenos de primera generación como bicalutamida, flutamida o nilutamida como parte de la TDA, para conseguir reducir la testosterona a niveles de castración. En caso de pacientes tratados con dichos antiandrógenos, deben retirarse durante al menos 4 semanas para verificar el mantenimiento de niveles aumentados de PSA.

En los pacientes con CPRCnm los resultados maduros en términos de supervivencia global pueden requerir un seguimiento prolongado durante muchos años, y se ha propuesto la SLM como una variable subrogada de la SG. Esta propuesta se basa fundamentalmente en los resultados de un metaanálisis de diferentes ensayos clínicos que mostró una fuerte correlación entre la SLM y la SG en pacientes con cáncer de próstata localizado (10). Sin embargo, hay que tener en cuenta diversas limitaciones de este estudio relacionadas con el desconocimiento de cuáles fueron los métodos utilizados para la confirmación diagnóstica de las metástasis, con el perfil de los pacientes incluidos que fue algo distinto del de los incluidos en los ensayos clínicos de fase 3 para CPRCnm, y con la existencia de tratamientos posteriores, ya que no se tuvo en cuenta la mejoría del pronóstico vital de los pacientes con enfermedad metastásica tratados con nuevas terapias y distintos mecanismos de acción. Por otra parte, todavía no se ha establecido cuál es la magnitud de la mejoría de la SLM que se asocia con una mejora proporcional y predecible de la SG. Por tanto, aunque la SLM puede ser una variable adecuada para determinar la eficacia de los tratamientos en los pacientes con CPRCnm de alto riesgo, es necesaria una valoración posterior de la SG para confirmar y cuantificar la magnitud del beneficio.

Cuando los niveles de PSA siguen en aumento a pesar de la castración química o quirúrgica, no hay otro tratamiento indicado en ausencia de metástasis, por lo que en este escenario, hasta el momento podía considerarse el tratamiento con una segunda línea de terapia hormonal. Con la mejora de las técnicas de imagen, es probable que en el futuro que se identifiquen metástasis más precozmente en pacientes con progresión bioquímica.

Anteriores esfuerzos para prevenir el desarrollo de metástasis, en particular de metástasis óseas, han sido infructuosos. En 2013, un informe provisional del CHMP consideró que la indicación del anticuerpo monoclonal denosumab para retrasar la aparición de metástasis óseas en pacientes con CPRC de alto riesgo, debido al limitado beneficio del tratamiento no compensaba los conocidos riesgos del tratamiento (26) y el titular de la autorización retiró la solicitud.

Dos antiandrógenos de nueva generación (enzalutamida y apalutamida) con mecanismos de acción similares han sido autorizados para el tratamiento de pacientes con CPRCnm de alto riesgo. Enzalutamida se encuentra comercializada en Europa desde 2013 por la indicación en CPRCm.

En la indicación de CPRCnm, ambos estudios (PROSPER y SPARTAN) incluyeron pacientes en alto riesgo de progresión según TD-PSA y la variable principal fue la SLM, si bien la variable principal del estudio de enzalutamida es, en realidad, una SLP, y el estudio de apalutamida incluye como variable secundaria la SLP.

Tanto enzalutamida como apalutamida han demostrado en sus respectivos estudios de fase 3 una reducción significativa del riesgo de metástasis o progresión, retrasando la aparición de las mismas. En estudio de fase III PROSPER (14), enzalutamida demostró una mejoría en la mediana de SLM de 36,6 (33,1-NA) meses frente a 14,7 (14,2-15,0) meses en el grupo placebo (HR 0,29, IC 95% 0,24-0,35). En el estudio SPARTAN (26), la mediana de SLM en el

grupo de apalutamida fue de 40,51 (NA-NA) meses frente a 16,59 (14,59-18,46) meses en el grupo placebo (HR 0,28, IC 95% 0,227-0,346). Las variables secundarias principales de eficacia fueron diferentes en ambos estudios. En el estudio PROSPER se evaluaron el tiempo hasta la progresión del PSA y el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica, mientras que en el estudio SPARTAN se evaluaron el tiempo hasta la aparición de metástasis, la SLP y el tiempo hasta la progresión sintomática. En todos los casos la diferencia fue estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención excepto en el caso de tiempo hasta el inicio de quimioterapia citotóxica. La SLP del estudio de apalutamida (variable secundaria definida de forma comparable a la variable principal del estudio de enzalutamida) obtuvo un HR de 0,29 (0,24-0,36).

Recientemente se han publicado los datos finales de SG del estudio PROSPER, con fecha de corte Octubre 2019 y que muestran una mediana de SG de 67,0 meses vs. 56,3 meses para los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente (HR 0,73, IC95% 54,4-63,0, p=0,001) (16). Por el contrario, apalutamida no dispone por el momento de datos maduros de SG. Pese a la ausencia de datos maduros en SG, que requeriría un tiempo de observación muy prolongado en estos pacientes, debido a que aún se encuentran en un estadio temprano, el beneficio observado en SLM/SLP con ambos fármacos se puede considerar relevante para la práctica clínica. Análisis posteriores de SG de apalutamida deberán permitir confirmar y cuantificar el potencial beneficio en supervivencia de iniciar de forma temprana tratamiento con estos antiandrógenos en la estrategia actual de control de la enfermedad.

No se han realizado estudios que comparen directamente enzalutamida y apalutamida en el tratamiento de pacientes con CPRCnm. El grupo control de ambos estudios fue placebo. Los datos de eficacia disponibles no permiten considerar que haya superioridad de un fármaco sobre otro en eficacia.

El perfil demográfico y las características basales de los pacientes de ambos estudios fueron similares, con algunas diferencias. Tanto en el estudio PROSPER de enzalutamida como en el SPARTAN de apalutamida se identificaron efectos adversos cardiovasculares, sin embargo, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular importante fueron excluidos de los estudios, aunque los criterios de exclusión no fueron iguales. Los criterios de inclusión y exclusión en relación con el riesgo de presentar convulsiones fueron similares en ambos estudios y el riesgo observado durante los mismos fue bajo.

En general, ambos fármacos parecen ser bien tolerados y tienen un perfil de seguridad similar. Entre los efectos adversos más comunes con enzalutamida se encuentran la fatiga, disminución del apetito e hipertensión. Los EA de especial interés más frecuentes con enzalutamida fueron las convulsiones, deterioro cognitivo, fatiga y astenia, otros EA de interés identificados durante el estudio pivotal fueron el riesgo de caídas, las fracturas y síncope. El perfil de seguridad es similar al ya conocido para enzalutamida. El mayor riesgo de caídas y fracturas podría estar relacionado con la exposición previa prolongada a tratamientos hormonales en estos pacientes. Durante la postcomercialización de enzalutamida se han descrito eventos de mialgias, espasmos musculares, debilidad muscular y dolor de espalda.

Los efectos adversos más frecuentes con apalutamida en el estudio pivotal fueron fatiga, artralgia y pérdida de peso, otros EA frecuentes fueron exantema, prurito, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipotiroidismo. Los EA grado 3-4 relacionados con apalutamida fueron exantema, síncope, caídas y pérdida de peso y los EA de especial interés con apalutamida incluyen eventos cutáneos, caídas, fracturas, convulsiones e hipotiroidismo.

En el estudio SPARTAN se evaluó la función tiroidea mediante controles de TSH cada 4 meses, sin embargo, en el estudio pivotal de enzalutamida en la indicación evaluada no se realizaron estos controles, por lo que la aparición de este efecto secundario no podría descartarse.

La población diana de este tratamiento es asintomática para la enfermedad, por lo que es importante valorar que no se ha detectado un deterioro de la calidad de vida en los pacientes tratados.

Existe incertidumbre sobre la estrategia terapéutica en líneas de tratamiento posteriores tras el uso de enzalutamida o apalutamida.

## CONCLUSIÓN

Enzalutamida aumenta la supervivencia libre de progresión/metástasis en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo, con valores de HR 0,29 (IC 95%: 0,24 - 0,35). Enzalutamida está aprobada en pacientes con un tiempo de duplicación del PSA  $\leq 10$  meses. Los datos finales de SG muestran un beneficio para enzalutamida respecto a placebo (mediana de SG 67,0 vs. 56,3 meses, HR 0,73, IC95% 54,4-63,0).

Enzalutamida parece bien tolerado en la mayoría de los pacientes, si bien se ha puesto de manifiesto un incremento en el riesgo de convulsiones, hipertensión, eventos cardiovasculares, caídas y fracturas.

Enzalutamida se puede considerar una alternativa terapéutica a apalutamida en pacientes con CPRCnm de alto riesgo de metástasis (duplicación del PSA  $\leq 10$  meses), con datos de SLP/SLM y seguridad similares, si bien, enzalutamida ha mostrado una mejoría en supervivencia que no se ha observado por el momento con apalutamida. En el caso de apalutamida, será necesario consolidar el valor del beneficio terapéutico con datos maduros de supervivencia global del estudio SPARTAN, cuando estén disponibles.

En el estudio PROSPER, la mayoría de los pacientes (69%) habían recibido antiandrógenos de primera generación como bicalutamida, flutamida o nilutamida como parte de la TDA, para conseguir reducir la testosterona a niveles de castración.

El beneficio del tratamiento debe balancearse con los posibles riesgos del mismo especialmente en pacientes frágiles complejos (de edad avanzada y con alta carga de comorbilidades). En pacientes con antecedentes relevantes de patología cardiovascular, convulsiones, o hipertensión significativa y no controlada, se desaconseja su uso.

El tratamiento puede mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de no financiación para la indicación de XTANDI® (enzalutamida) en el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.

## REFERENCIAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de próstata. [Internet]. [citado 30 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-prostata>
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. 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.
4. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). JCO 31, e16052-e16052.
5. Parker C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gillessen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Heidenreich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 de septiembre de 2015;26(suppl\_5):v69-77.
6. Wadosky KM, Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Oncotarget. 27 de septiembre de 2016;7(39):64447-70.
7. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M, et al. Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer—A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data. Eur Urol Focus (2018), <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.03.010>
8. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol. 1 de mayo de 2005;23(13):2918-25.
9. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. J Clin Oncol. 20 de octubre de 2013;31(30):3800-6.
10. Nguyen T, Boldt RG, Rodrigues G. Prognostic Factors for Prostate Cancer Endpoints Following Biochemical Failure: A Review of the Literature. Cureus. enero de 2015;7(1):e238.
11. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 10 de agosto de 2017;35(27):3097-104.
12. 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.
13. 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.
14. European Public Assessment Report for Xtandi. Variación II/39/G. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
15. Supplement to: Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018;378:2465-74. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
16. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, PROSPER Investigators et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892. Epub 2020 May 29. PMID: 32469184.

17. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* octubre de 2012;13(10):983-92.
18. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* febrero de 2015;16(2):152-60.
19. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 de julio de 2017;377(4):352-60.
20. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 27 de julio de 2017;377(4):338-51.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 de septiembre de 2012;367(13):1187-97.
22. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* febrero de 2016;17(2):153-63.
23. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. *Actas Urol Esp.* octubre de 2011;35(9):501-14.
24. Cassinello J, Arranz JÁ, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol.* 1 de enero de 2018;20(1):57-68.
25. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Bourke L, Cornford P, M. De Santis M, et al. EAU - ESTRO - ESUR -SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>, <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf>.
26. Xgeva | European Medicines Agency [Internet]. [citado 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
27. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 8 de febrero de 2018;378(15):1408-18.

## 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**

**Comunidad Autónoma de Murcia**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Oncología Genitourinaria, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Urología, y el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Alianza General 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 GC REValMed SNS.