

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE ENZALUTAMIDA PACIENTES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN CON
PROGRESION POR PSA PERO SIN PROGRESIÓN RADIOLÓGICA
(CPRCM0)**

1.- RESUMEN

- Enzalutamida a dosis de 160 mg al día v.o continuo
- Para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con progresión por PSA pero sin progresión radiológica (CPRCM0)
- Demuestra beneficio estadísticamente significativo en términos de aumento del tiempo libre de progresión radiológica. No hay beneficio en supervivencia global demostrado hasta la actualidad y con el seguimiento limitado de los ensayos

**2.- TITULO: INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE ENZALUTAMIDA PACIENTES
CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN CON
PROGRESION POR PSA PERO SIN PROGRESIÓN RADIOLÓGICA (CPRCM0)**

3.- FECHA EVALUACION: Mayo 2019

4.- FICHA TECNICA DEL FARMACO

Según la ficha técnica vigente de fármaco, la enzalutamida está indicada en el tratamiento de:

- Hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel

- El tratamiento de hombres adultos con CPRC que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada

- **El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo. (objetivo de este informe)**

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Según la última versión de la escala ESMO enzalutamida, en el tratamiento de CPRCM0, habría que considerarla dentro de los tratamientos que presentan un aumento de la PFS (que sería una medida que se podría considerar similar a la que se reporta en el estudio PROSPER que es la supervivencia libre de metástasis)(1). El beneficio es superior a los 6 meses frente al tratamiento estándar con una HR = 0,29 (IC del 95%: 0,24-0,35), $p < 0,0001$. Con todo esto obtiene una gradación 3, a la que se puede sumar un punto por cumplir varias razones: tener un estudio asociado de

calidad de vida y presentar un tiempo más prolongado en los pacientes que reciben tratamiento al empeoramiento de la calidad de vida a pesar de ser un estudio comparado contra placebo, no tener un aumento significativo de toxicidades graves o mantenidas y, aunque no se obtiene un plateau en la curva de PFS la diferencia es mayor del 10% al año de forma indiscutible. Por lo que en definitiva el fármaco tendría un **grado 4** de la escala de ESMO de magnitud de beneficio clínico en esta indicación. No se podría dar una categoría A al no disponer de datos de una mejor supervivencia de los pacientes que reciben el fármaco frente a placebo hasta la fecha en la que se realiza el informe.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

Tamaño de la muestra y criterios de inclusión en el estudio: El ensayo PROSPER incluyó 1.401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la terapia de deprivación de andrógenos (ADT, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa) (1). Los pacientes, para ser considerados de alto riesgo de desarrollo de metástasis en su evolución, debían presentar un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, PSA ≥ 2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE). Todos estos criterios definen de forma correcta la población tributaria de ser estudiada, es decir, los pacientes que progresan a un tratamiento con ADT que no tuvieron ni tienen enfermedad metastásica definida de forma radiológica, pero que presentaron progresión por PSA en algún momento de su enfermedad e iniciaron tratamiento con ADT. El inicio de tratamiento con ADT en estos pacientes es práctica clínica habitual, aunque no esté totalmente claro su beneficio terapéutico en supervivencia. Cuando se da una nueva progresión por elevación de cifras de PSA el paciente se considera que tiene un CPRC, pero sin metástasis radiológicamente definidas, por lo que se denominan a estos pacientes CPRCM0. Dentro de estos pacientes se consideran de alto riesgo de desarrollar metástasis en su evolución aquellos con un tiempo de duplicación de las cifras de PSA menor de 10 meses, basados en la experiencia previa de un estudio similar en el que se utilizó denosumab para el retraso de la aparición de metástasis óseas y que fue negativo (2). El tamaño de la muestra de pacientes parece correcto para el objetivo predeterminado.

Se incluyeron pacientes con características clínicas que correspondían a las de seguridad de la enzalutamida: se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II NYHA) pero no con grados superiores y pacientes que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epiléptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis

epilépticas, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir crisis epilépticas, ya que la enzalutamida atraviesa la barrera hematoencefálica y se ha visto asociada a un aumento de la posibilidad de sufrir crisis epilépticas en los estudios previos, aunque con una frecuencia baja. Se excluyeron pacientes que hubieron recibido determinados tratamientos previos para el cáncer de próstata como quimioterapia, ketoconazol, abiraterona acetato, aminoglutetimida y/o enzalutamida, ya que podía alterar los resultados del estudio y disminuir la eficacia de la enzalutamida en el objetivo predeterminado.

Aleatorización, estratificación y tratamiento administrado: Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (N = 933) o placebo (N = 468). Se estratificó a los pacientes según el tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (TD-PSA) (< 6 meses o \geq 6 meses) y el uso de fármacos dirigidos al hueso (sí o no). La estratificación según el tiempo de duplicación de las cifras de PSA parece correcto para poder analizar de forma separada la eficacia de la enzalutamida según la población sea de mayor o menor riesgo, ya que el riesgo de desarrollo de metástasis es mayor de forma proporcional al menor tiempo de duplicación de las cifras de PSA. También la estratificación según el paciente recibiera tratamientos dirigidos al hueso parece razonable ya que podría tener una influencia en el retraso en el desarrollo de metástasis óseas (aunque no alcanzó impacto en la supervivencia, el denosumab demostró que proporcionaba un retraso en el desarrollo de metástasis óseas en un ensayo clínico realizado en una población similar) (2,3).

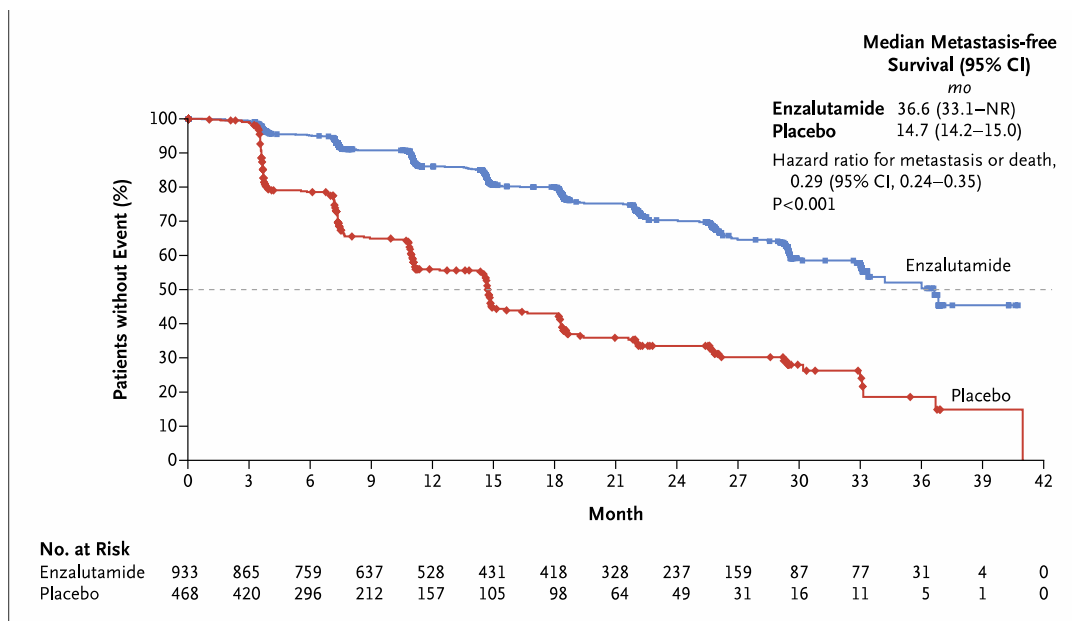
Datos demográficos y las características basales de los pacientes: estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 74 años en el grupo de enzalutamida y de 73 años en el grupo de placebo. El resto de las características de los pacientes se puede consultar en la siguiente tabla:

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Enzalutamide Group (N = 933)	Placebo Group (N = 468)
Age — yr		
Median	74	73
Range	50–95	53–92
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	747 (80)	382 (82)
1	185 (20)	85 (18)
Missing data	1 (<1)	1 (<1)
Serum PSA value — ng/ml		
Median	11.1	10.2
Range	0.8–1071.1	0.2–467.5
PSA doubling time		
Median — mo	3.8	3.6
Range — mo	0.4–37.4	0.5–71.8
Distribution — no. (%)		
<6 mo	715 (77)	361 (77)
≥6 mo	217 (23)	107 (23)
Missing data	1 (<1)	0
Use of bone-targeting agent — no. (%)		
No	828 (89)	420 (90)
Yes	105 (11)	48 (10)

Diseño estadístico: La supervivencia libre de metástasis (SLM) fue la variable principal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiológica, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias principales evaluadas en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, el tiempo hasta la primera utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la supervivencia sin quimioterapia. Todos estos objetivos son importantes desde el punto de vista clínico, aunque el objetivo fundamental en cáncer de próstata es demostrar un aumento de la supervivencia de los pacientes, ya que nos encontramos con una población de edad avanzada y con muchas enfermedades concomitantes, en la que el beneficio del tratamiento puede verse disminuido por la presencia de otras causas de muerte no relacionadas con el cáncer de próstata. Por otro lado, en cáncer de próstata avanzado, la supervivencia libre de metástasis no está claro si es un buen objetivo subrogado de la supervivencia global, a diferencia de los ensayos que se realizan con tratamientos para la enfermedad localizada, en los que sí que parece que ambos objetivos se correlacionan de forma importante.

Resultados: Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71% en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo [HR = 0,29 (IC del 95%: 0,24-0,35), $p < 0,0001$]. La mediana de la SLM fue 36,6 meses (IC del 95%: 33,1-NA) en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses (IC del 95%: 14,2-15,0) en el grupo de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA (< 6 meses o ≥ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad (< 75 o ≥ 75), uso previo de un fármaco dirigido al hueso (sí o no).



Hasta la fecha, la supervivencia global se ha evaluado en 2 análisis intermedios preestablecidos; el primero en el momento del análisis final de la SLM ($n = 165$) [HR = 0,80 (IC del 95%: 0,58-1,09), $p = 0,1519$] y el segundo análisis intermedio ($n = 288$) [HR = 0,83 (IC del 95%: 0,65-1,06), $p = 0,1344$]. La mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento y tampoco los análisis mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento. Según estos resultados, aunque parece que hay un beneficio en la supervivencia global con una HR de alrededor de 0.80, el seguimiento es todavía corto para que se demuestre una diferencia estadísticamente significativa. Será necesario la actualización futura del ensayo con seguimientos de los pacientes más largos que nos demuestren ese beneficio esperado en la supervivencia global de los pacientes que reciben tratamiento.

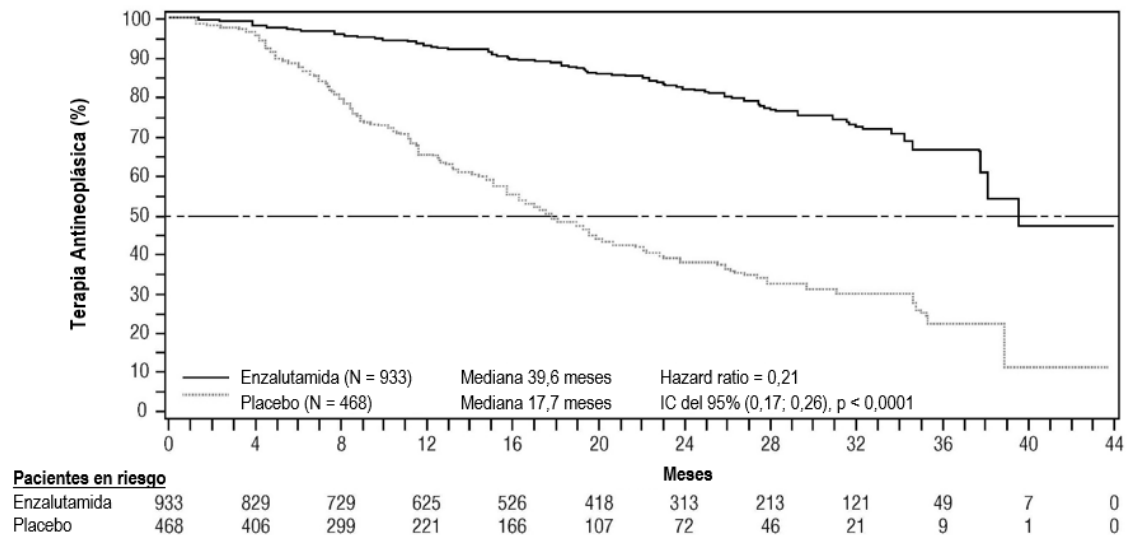
Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 93% en el riesgo relativo de progresión del PSA comparado con placebo [HR = 0,07 (IC del 95%: 0,05-0,08), $p < 0,0001$]. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 37,2 meses (IC del 95%: 33,1-NA) en el grupo de enzalutamida frente a 3,9 meses

(IC del 95%: 3,8-4,0) en el grupo de placebo.

Enzalutamida demostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica comparado con placebo [HR = 0,21 (IC del 95%: 0,17-0,26), $p < 0,0001$]. La mediana del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC del 95%: 37,7- NA) en el grupo de enzalutamida frente a 17,7 meses (IC del 95%: 16,2-19,7) en el grupo de placebo. Este objetivo es clínicamente relevante ya que la percepción de gravedad por parte de los pacientes cuando es necesario administrarles una nueva maniobra de tratamiento que en muchos casos será quimioterapia, aumenta considerablemente. Para el paciente, subjetivamente, es importante todo retraso en la necesidad de recibir quimioterapia que es percibida como un suceso preterminal, aunque no sea así en la mayoría de las ocasiones.

Table 2. Primary and Secondary End Points.*

End Point	Enzalutamide Group (N=933)	Placebo Group (N=468)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point				
Median metastasis-free survival — mo	36.6	14.7	0.29 (0.24–0.35)	<0.001
Metastasis or death — no. (%)†	219 (23)	228 (49)	—	—
Radiographic progression — no./total no. (%)	187/219 (85)	224/228 (98)	—	—
New bone metastases	71/219 (32)	79/228 (35)	—	—
New soft-tissue metastases	109/219 (50)	132/228 (58)	—	—
Metastases to lymph node	79/219 (36)	116/228 (51)	—	—
Visceral metastases	34/219 (16)	27/228 (12)	—	—
Concurrent new bone and soft-tissue metastases	7/219 (3)	13/228 (6)	—	—
Metastases to lymph node	7/219 (3)	12/228 (5)	—	—
Visceral metastases	3/219 (1)	1/228 (<1)	—	—
Death — no./total no (%)†	32/219 (15)	4/228 (2)	—	—
Secondary end points				
PSA progression				
Median time to progression — mo	37.2	3.9	0.07 (0.05–0.08)	<0.001
Patients with progression — no. (%)	208 (22)	324 (69)	—	—
Use of subsequent antineoplastic therapy				
Median time to first use — mo	39.6	17.7	0.21 (0.17–0.26)	<0.001
Patients with use — no. (%)	142 (15)	226 (48)	—	—
Overall survival				
Median survival — mo	NR	NR	0.80 (0.58–1.09)	0.15
Patients who died — no. (%)	103 (11)	62 (13)	—	—
Confirmed PSA response $\geq 50\%$ — no. (%)	712 (76)	11 (2)	—	—
FACT-P score degradation‡				
Median time to score degradation — mo	11.1	11.1	0.92 (0.79–1.08)	—
Patients with score degradation — no. (%)	506 (54)	239 (51)	—	—



b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El estudio PROSPER incluyó diferentes valoraciones relacionadas con la calidad de vida entre sus objetivos secundarios (4). Se determinó la progresión por dolor (determinada por el Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), la calidad de vida relacionada con la salud (determinada por el Cuestionario de Calidad de vida de la EORTC QLQ-PR25, la escala visual analógica de cuestionario de Salud EuroQoL 5 dimensiones 5 niveles (EQ-5D-FL, EQ-VAS) y la determinación del estado funcional mediante el cuestionario FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate). Los pacientes completaron los cuestionarios al principio del estudio, en la semana 17 y cada 16 semanas posteriormente hasta el fin del tratamiento. Se utilizaron límites del cuestionario predefinidos para identificar cambios significativos.

Las puntuaciones en los cuestionarios realizados por los pacientes previamente a iniciar el tratamiento fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Los cambios en los mínimos cuadrados desde la determinación basal a la de la semana 97 favorecieron al grupo tratado con enzalutamida en el FACT-P referente al bienestar social y familiar (0.30 [95% CI -0.25 to 0.85] vs -0.64 [-1.51 to 0.24] diferencia 0.94 [95% CI 0.02 to 1.85]; p=0.045) y favoreció al placebo en el EORTC QLQ-PR25 sobre síntomas relacionados con el tratamiento hormonal (1.55 [0.26 to 2.83] vs -1.83 [-3.86 to 0.20]; diferencia 3.38 [1.24 to 5.51]; p=0.0020). Ninguno de estos cambios fue significativo clínicamente. No se observaron cambios desde la determinación basal a la de la semana 97 en ninguna otra escala reportada por el propio paciente. El tiempo hasta la progresión significativa del dolor, determinado por el BPI-SF fue más larga en los pacientes tratados con enzalutamida que los que recibieron placebo (mediana 36.37 meses vs no alcanzada; HR 0,75 (95% CI 0,57-0,97); p=0.028). El tiempo a empeoramiento significativo clínicamente de los síntomas también fue más largo con enzalutamida que con placebo en el cuestionario EORTC QLQ-PR25 sobre síntomas urinarios (mediana 36.86 meses [95% CI 33.35 to NR] vs 25.86 [18.53 to 29.47]; HR 0.58 [95% CI 0.46 to 0.72]; p<0.0001) y síntomas intestinales (33.15 [29.50 to NR] vs 25.89 [18.43 to 29.67]; 0.72 [0.59 to 0.89]; p=0.0018), y la calidad de vida significativa relacionada con la salud establecida mediante la puntuación total de la escala FACT-P, (22.11 [18.63- 25.86] vs 18.43 [14.85-19.35]; 0.83 [0.69 to 0.99]; p=0.037), bienestar emocional (36.73 [33.12 a 38.21] vs 29.47 [22.18 to 33.15]; 0.69 [0.55 to 0.86]; p=0.0008), y subescala sobre cáncer de próstata (18.43 [14.85 to 18.66] vs 14.69 [11.07 to 16.20]; 0.79 [0.67 to

0.93]; $p=0.0042$), aunque no hubo diferencia significativa para los otros puntuaciones de FACT-P. El tiempo al deterioro clínicamente significativo de síntomas relacionados con el tratamiento hormonal en la EORTC QLQ-PR25 fue más corta con enzalutamida que con placebo (mediana 33.15 meses [95% CI 29.60 to NR] vs 36.83 [29.47 to NR]; HR 1.29 [95% CI 1.02 to 1.63]; $p=0.035$). El tiempo del deterioro según la escala EQ-VAS fue significativamente más larga con enzalutamide que con placebo (mediana 22.11 meses [95% CI 18.46 a 25.66] vs 14.75 [11.07 a 18.17]; HR 0.75 [95% CI 0.63 to 0.90]; $p=0.0013$).

En resumen, los pacientes tratados con enzalutamida mantuvieron unos bajos niveles de dolor y síntomas relacionados con el cáncer de próstata y una mejor calidad de vida. El tratamiento con enzalutamida mostró un beneficio clínico retrasando la progresión del dolor, empeoramiento de los síntomas y disminución del estado funcional, comparado con el placebo.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

Recientemente se ha publicado un metanálisis de dos estudios con fármacos similares (PROSPER con enzalutamida y SPARTAN con apalutamida) en pacientes con CPRCM0, con criterios de inclusión y desarrollos muy similares, en el que se evidencia una mejora significativa en la supervivencia libre de metástasis (HR 0.29, 95% CI 0.25–0.33; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$) y en la supervivencia global también al añadir más sucesos que son insuficientes para llegar a la significación estadística en cada uno de los estudios por separado (HR 0.76, 95% CI 0.59–0.97; $p = 0.03$; $I^2 = 0\%$) (5). Estos resultados los coloca en la línea de análisis que sitúan a la supervivencia libre de metástasis como un buen objetivo subrogado de la supervivencia global (6,7).

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

En el ensayo PROSPER no se ha tenido en cuenta ni se ha publicado o comunicado hasta la fecha, ningún marcador biológico que pueda orientar sobre qué subgrupos se podrían beneficiar más del tratamiento en esta población con CPRCM0.

De cualquier manera, algunos estudios han indicado la posible utilidad de las células tumorales circulantes y del DNA circulante y del posible valor del cambio en estos parámetros como un biomarcador de respuesta en el CPRC y, por supuesto también en el CPRCM0 (8,9). El volumen de material tumoral en pacientes con cáncer localizado parece ser muy bajo con las técnicas de detección actuales, pero si se detectan se suele asociar con un riesgo más alto de enfermedad metastásica. La detección de enfermedad residual molecular mediante material tumoral circulante o de micrometástasis óseas en CPRCM0 podría ayudar a estratificar a estos pacientes por el riesgo de recaída y establecer de forma más definida que con el tiempo de duplicación del PSA, la necesidad de tratamiento. De cualquier forma, son técnicas que están todavía en desarrollo y su aplicabilidad clínica por definir, por lo que no son actualmente una alternativa viable para el objetivo definido.

Los datos clínicos obtenidos en los estudios realizados en CPRCM0 deben ser interpretados también a la luz de las herramientas diagnósticas usadas para catalogar a los pacientes como no metastásicos. Las técnicas actuales estándar en pacientes con un PSA elevándose son el TAC y el rastreo óseo, que tienen una capacidad de detección de metástasis limitada. El TAC tiene una sensibilidad de detectar enfermedad ganglionar metastásica de un 42% (95%CI 26-56) (10). El desarrollo de técnicas de imagen moleculares y funcionales más sensibles se espera que nos ayuden a definir mejor la verdadera extensión de la enfermedad, detectando pequeños

focos de recaída, por lo que disminuirá la población verdaderamente M0. La detección de metástasis por estas técnicas más sensibles (PET con PSMA, resonancia magnética de cuerpo completo, PET colina, etc...) requerirá una nueva evaluación, ya que los resultados obtenidos en los ensayos actuales no deberían ser extrapolados a las nuevas situaciones clínicas con técnicas más sensibles. Aunque no hay estudios concretos de detección de metástasis por Ga-PSMA PET, podemos extrapolar los datos al alza de otras situaciones clínicas más precoces. En este sentido se ha visto que la tasa de detección de enfermedad en pacientes con cáncer de próstata en recaída bioquímica (por elevación de PSA) tras un tratamiento local radical (RT o prostatectomía) es dependiente de la cifra de PSA y está entre un 34% en paciente con PSA < 0.5 ng/mL, más del 84% en pacientes con PSA mayor de 1 ng/mL y hasta un 86% en los pacientes con PSA mayores de 2 ng/mL que fue el límite inferior que se determinó en el ensayo PROSPER para poder incluir a los pacientes. (la media de detección es de un 75%) (11). Es importante destacar que estas técnicas estarán a disposición clínica de forma progresiva tanto para el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata, lo que significará un cambio de contexto clínico en esta población de pacientes, ya que ante la conversión de estos pacientes en M1 por la detección más sensible de las metástasis, estrechará clínicamente la cantidad de pacientes M0 y la validez de los resultados de los ensayos clínicos actuales para esta población.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Una necesidad importante en los ensayos clínicos realizados en CPRCM0 es evaluar no sólo los beneficios clínicos de una intervención farmacológica, sino también el beneficio adicional de hacerlo en este momento y no en un momento de la evolución de la enfermedad más tardío. Hay que tener en cuenta que nos situamos en pacientes asintomáticos que requerirán un tratamiento prolongado, lo que puede suponer un aumento de los efectos secundarios asociados, así como de las implicaciones que supone en el gasto farmacéutico. En el estudio PROSPER, un 5% de los pacientes tratados con enzalutamida presentaron hipertensión grado 3 y un 3% cansancio grado 3, comparado con un 2% y un 1% respectivamente, en el grupo tratado con placebo. En el estudio SPARTAN también hay un aumento de toxicidades grado 3-4 comparado con placebo: rash (5,2% vs 0,3%), caídas (1,7% vs 0,8%) y fracturas (2,7% vs 0,8%) (12).

Respecto a si una intervención más precoz es mejor que una tardía sólo podrá ser validado en ensayos que planteen esta cuestión comparando las dos opciones, tratamiento precoz en CPRCM0 o más tardío en CPRCM1 teniendo en cuenta la mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida. Muchos pacientes en el estudio PROSPER recibieron enzalutamida u otras alternativas similares con nuevos tratamientos hormonales, tras progresar con placebo, por lo que ese análisis se presenta en el estudio de forma indirecta, siendo mejor el tratamiento precoz, es decir, en pacientes con CPRCM0, aunque hasta la fecha no tenemos resultados significativos de mejoría en supervivencia global. De cualquier forma, el análisis de la población tratado con placebo y con tratamientos hormonales de nueva generación cuando se convierten en M1, nos dará una información clínica importante. Hay que destacar, de cualquier forma, la tendencia establecida a una mejoría en la supervivencia en el estudio PROSPER nos indica que, cuanto menos, no parece haber un efecto negativo del tratamiento precoz en la supervivencia de los pacientes. En un estudio similar con apalutamida (SPARTAN) se contempla el estudio de la supervivencia libre de progresión tras una segunda maniobra hormonal, es decir, comparando el tratamiento con los nuevos antiandrógeno de forma precoz versus más

tardía sienta estadísticamente significativa a favor del tratamiento más precoz. De nuevo, no tenemos datos de supervivencia global.

El tratamiento de los pacientes con CPRCM0 con los nuevos agentes hormonales como la enzalutamida supondrá que, en el momento en que el paciente evolucione a una situación M1, no se podrán aplicar los tratamientos habituales hasta ahora. Dicho de otra manera, al adelantar el tratamiento con los nuevos tratamientos hormonales (enzalutamida) a una situación más precoz, supondrá que estos tratamientos ya no se deberían utilizar en situaciones clínicas más tardías o evolucionadas, ya que existe resistencia cruzada entre los nuevos tratamientos hormonales que resta efectividad cuando se utilizan tras un tratamiento previo con un fármaco similar (13,14). El tratamiento con quimioterapia deberá utilizarse en esa situación, cambiando de forma importante todo algoritmo de tratamiento de los pacientes con CPRC, ya que los nuevos compuestos hormonales (abiraterona, enzalutamida) ya no deberían usarse en CPRC asintomáticos o mínimamente sintomáticos si se ha producido una progresión desde una situación de CPRCM0 en tratamiento con enzalutamida. En resumen, el uso de enzalutamida en la situación descrita por el estudio PROSPER y en esta nueva indicación supondrá un tratamiento más temprano en la evolución clínica de los pacientes anulando la indicación más tardía en estos pacientes, los que supondrá el uso de otros fármacos como la quimioterapia con docetaxel, cuando el paciente presente progresión metastásica.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

La FDA ha aprobado la enzalutamida para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración independientemente de su situación metastásica, es decir, tanto en pacientes sin enfermedad metastásica, como con metástasis diagnosticadas. Esto supone una ampliación de su indicación que estaba restringida a los pacientes con CPRC con metástasis.

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías de la AEU (Asociación Europea de Urología) modificadas en 2019, establecen que a los pacientes con CPRC no metastásico se les debe ofrecer apalutamida o enzalutamida cuando tienen un riesgo elevado de desarrollar metástasis definido por un tiempo de duplicación de PSA menor de 10 meses, debido al retraso demostrado de la progresión a enfermedad metastásica.

Las guías de la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) no ha introducido modificaciones sobre el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata no metastásico en su última actualización que corresponde a Abril de 2019.

Las guías NCCN de USA también incluyen el uso de enzalutamida o apalutamida para pacientes con CPRC no metastásicos con un tiempo de duplicación de PSA menor de 10 meses.

c. Guía SEOM más reciente

Las guías clínicas de SEOM actualizadas en 2017 no hacen referencias a los cambios establecidos para el tratamiento del CPRCM0 con nuevos agentes hormonales como la enzalutamida.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

En el escenario terapéutica actual, los pacientes con CPRC que no reciben el tratamiento con enzalutamida cuando presentan una progresión de alto riesgo por PSA, evolucionarán de forma más rápida y tendrán un menor tiempo hasta el desarrollo de metástasis, lo que puede no tener importancia clínica si éstas son asintomáticas, aunque el paciente las percibe como peligrosas. Pero el estudio también demuestra un tiempo más corto hasta la necesidad de recibir un nuevo tratamiento antineoplásico, que en muchas ocasiones (un 27% de los pacientes del estudio que reciben tratamiento posterior) tendría que ser quimioterapia y que es percibido por el paciente como el desarrollo de una enfermedad grave y preterminal. Todavía no hay un seguimiento suficiente para saber si este tratamiento más precoz tendrá beneficio en la supervivencia global aunque los resultados que hay hasta la fecha parecen apuntar en esa dirección. El rango de toxicidad asociado al tratamiento es de perfil bajo y con una buena tolerancia lo que hace que el paciente considere el tratamiento como asumible. No hay detrimento significativo en los parámetros de calidad de vida en los pacientes que toman enzalutamida.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El tratamiento de estos pacientes con enzalutamida supone una mejoría en la supervivencia libre de metástasis y un retraso en tratamientos ulteriores, así como un probable beneficio en la supervivencia global de estos pacientes que hasta la fecha, con el seguimiento corto del estudio, no se ha demostrado de forma estadísticamente significativa.

Como ya se ha comentado anteriormente, en el estudio PROSPER se incluyeron estudios de calidad de vida, cuyo resultado implica que los pacientes en tratamiento no presentaron ningún deterioro los parámetros medido frente a lo que recibieron placebo, lo que significa que la tolerancia del tratamiento es muy buena. Del perfil de efectos secundarios descritos en el estudio PROSPER así como en los estudios previos realizados con enzalutamida (AFFIRM, PREVAIL), se puede deducir que es un fármaco muy bien tolerado con un porcentaje de efectos secundarios bajos y de poca gravedad (ver tabla adjunta). De todas formas, se debe destacar un incremento en los pacientes de la astenia, la presencia mayor de caídas y de fracturas (9.8% vs 4.9%), lo que obliga a tener un control sobre la salud ósea de estos pacientes durante el tratamiento y posteriormente.

Table 3. Adverse Events.

Event	Enzalutamide Group (N=930)		Placebo Group (N=465)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
Any serious adverse event*	226 (24)	—	85 (18)	—
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	87 (9)	—	28 (6)	—
Adverse event leading to death	32 (3)	—	3 (1)	—
Most common adverse events, occurring in ≥5% of patients†				
Fatigue	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
Hot flush	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
Nausea	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
Diarrhea	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
Hypertension	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
Fall	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
Constipation	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
Dizziness	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
Arthralgia	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
Asthenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
Decreased appetite	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
Back pain	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)
Headache	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
Hematuria	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
Urinary tract infection	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3 (1)
Weight loss	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0
Urinary retention	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)
Adverse events of special interest				
Hypertension‡	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
Major adverse cardiovascular event§	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
Mental impairment disorders¶	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
Hepatic impairment	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
Neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Convulsion	3 (<1)	2 (<1)	0	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0

c. *Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)*

El beneficio del tratamiento en los parámetros ya expuestos anteriormente, se produce en todos los subgrupos analizados (edad, Gleason, tiempo de duplicación de PSA, ECOG, cifras iniciales de PSA, hemoglobina, LDH, uso de tratamiento para la protección del hueso) por lo que no se puede determinar de forma clara ningún subgrupo con mayor o menor beneficio.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Aunque ya disponíamos de datos previos sobre la eficacia de la enzalutamida en CPRCM1 tanto en pacientes previamente tratados con docetaxel (AFFIRM) y como

en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos no tratados previamente con quimioterapia (PREVAIL), esta nueva indicación supone un avance en el concepto que el tratamiento más precoz es más beneficioso para el paciente.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

El tratamiento con enzalutamida de los pacientes con CPRCM0 no parece suponer una carga añadida para el paciente ni para los cuidadores ni un aumento de la carga económica, ya que no hay un deterioro de la calidad de vida y el perfil de tolerancia es muy bueno sin un porcentaje alto de efectos secundarios que, por otro lado, son en su mayoría leves.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El tratamiento con enzalutamida en los pacientes con CPRCM0 no parece suponer mayor gasto en otros recursos salvo el gasto asociado al propio tratamiento. El aumento de la frecuencia de fracturas en los pacientes tratados frente a los que recibieron placebo (9,8% vs 4,9%) supone la necesidad de una mayor vigilancia ósea, determinación de densidad ósea mediante densitometría y el inicio de tratamiento de protección ósea para prevenir fractura en un número indeterminado de pacientes, ya que esos procedimientos no fueron implementados en el ensayo.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Hasta la fecha no hay unos datos fidedignos del número de pacientes que cumplen los criterios de esta situación clínica en España y que serían candidatos a tratamiento con enzalutamida. Sólo debe destacarse que por las técnicas estándar de diagnóstico de las metástasis en pacientes con cáncer de próstata (TAC y rastreo óseo) hasta un tercio de los pacientes que se consideraron candidatos a ser tratados dentro de los estudios para CPRCM0, fueron excluidos por la presencia de metástasis subclínicas, por lo que debería exigirse la realización de estas pruebas en un tiempo corto previo al inicio de tratamiento para descartar enfermedad metastásica. Con las nuevas pruebas moleculares diagnósticas este porcentaje de pacientes metastásicos de hecho probablemente será superior.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Creo que es necesaria mayor información sobre el beneficio de un tratamiento más precoz en parámetros clínicamente relevantes como es la supervivencia o el retraso en la aparición de la enfermedad metastásica clínicamente relevante (presencia de dolor, necesidad analgésica, etc...)

También sería interesante poder disponer de biomarcadores más exactos que el tiempo de duplicación de PSA, para poder determinar los subgrupos de pacientes en los que el beneficio del tratamiento sea más importante.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

El tratamiento con enzalutamida en pacientes con CPRCM0 tiene un grado 4 en la valoración de beneficio clínico de ESMO ya que presenta un beneficio en la supervivencia libre de metástasis, supervivencia libre de progresión por PSA y del tiempo hasta la necesidad de instaurar un tratamiento posterior, sin un detrimento en la calidad de vida de los pacientes. Desgraciadamente y aunque de evidencia una tendencia a una mejor supervivencia, no hay un seguimiento suficiente del estudio PROSPER para poder determinar un beneficio estadísticamente significativo en este parámetro.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hussain M, Fizazi K, M., 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
- 2.- Smith MR, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3800–6.
- 3.- Smith MR, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(13):2918–25.
- 4.- Tombal B, Saad F, Penson D, et al.: Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 556–69
- 5.- Bhindi B, Karnes RJ: Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 74 (2018): 534-35.
- 6.- Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3097–104.
- 7.- Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl):5032.
- 8.- de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302–9.
- 9.- Thalgott M, Rack B, Maurer T, et al. Detection of circulating tumor cells in different stages of prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:755–63.
- 10.- Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387–95
- 11.- Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al.: Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019 Mar 28. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0096.

12.- Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Simon Chowdhury, M.B., B.S., Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer . N Engl J Med

13.- de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, et al: Antitumor activity and safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with abiraterone acetate plus prednisone for > 24 weeks in Europe. Eur Urol. 2018 Jul;74(1):37-45. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.035. Epub 2017 Aug 23.

14.- Lebday S, Basset V, Branchereau J, et al: What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? World J Urol 2016 May;34(5):617-24. doi: 10.1007/s00345-015-1687-0. Epub 2015 Sep 15.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Honorarios: BMS, Astellas, Janssen, MSD, Sanofi, Bayer, Roche, Pfizer, Novartis, Ipsen

Consultor: BMS, MSD, Bayer, EUSA, Pfizer, Roche, Janssen, Pierre Fabre, Ipsen

Pago de inscripciones y viajes a Reuniones y congresos: Janssen, Astellas, Roche, Ipsen, MSD,