



XIII Congreso Sociedad Española  
de Oncología Médica (SEOM)

19 - 21 octubre de 2011

Palacio de Ferias y Congresos de Málaga

**Estudio Fase III aleatorizado-controlado de  
Sunitinib (SU) + Prednisona (P) vs. prednisona en  
pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente  
a castración (CPRC) tras fracaso a docetaxel.**

Daniel Castellano, M Beltran Fabregat, JL Perez Gracia, J  
Carles, L Anton Aparicio, B Perez Balderrama, Y Ou, L  
Sengeløv, S Oudard, D Michaelson

# Antecedentes – CPRC Avanzado

- La quimioterapia basada en docetaxel es el tratamiento estándar de primera línea para el CPRC metastático.
- Se necesitan nuevas estrategias para el CPRC resistente a taxanos
  - Recientes ensayos fase III han probado el beneficio de nuevas estrategias basadas en la quimioterapia y el tratamiento hormonal
  - Este año, el cabazitaxel y el acetato de abiraterona fueron aprobados para esta indicación<sup>1,2</sup>
  - El VEGFR y el PDGFR están implicados en la progresión del cáncer de próstata<sup>3-6</sup> lo que sugiere un papel potencial para la terapia dirigida

CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración;  
PDGFR = Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGFR = Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

1. de Bono JS, et al. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
2. de Bono J, et al. Presented at 35th ESMO Congress October 11, 2010 (abstract LBA5).
3. George DJ, et al. *Clin Cancer Res* 2001;7:1932-6.
4. Bok RA, et al. *Cancer Res* 2001;61:2533-6.
5. Uehara H, et al. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:458-70.
6. Zeng Y, et al. *Cancer Res* 2006;66:9566-75.

# Antecedentes - Sunitinib

- Sunitinib es un inhibidor multidiaria de VEGFR, PDGFR y otros receptores tirosina kinasa
- Sunitinib como agente único a mostrado actividad antitumoral en el carcinoma de células renales, tumores del estroma gastrointestinal, tumores neuroendocrinos pancreáticos
- Los ensayos fase II de sunitinib en el CPRC avanzado sugiere una posible eficacia y un perfil de seguridad aceptable<sup>1,2,3</sup>

CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración;  
PDGFR = Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGFR = Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular

1. Michaelson MD, et al. *Ann Oncol* 2009;20:913–20.

2. Sonpavde G, et al. *Ann Oncol* 2010;21:319–24

3. Castellano D, et al. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Nov;2433-9 .

# Diseño del Ensayo

## Criterios de Elegibilidad:

- CPRC Metastásico
- Enfermedad progresiva definida por uno de los siguientes:
- Mínimo 2 valores aumentados del PSA
- Enfermedad progresiva medible por RECIST
- GGO con  $\geq 2$  lesiones nuevas
- Resistente o intolerante a docetaxel
- ECOG PS 0 o 1

(N=873)

A  
L  
E  
A  
T  
O  
R  
I  
Z  
A  
C  
I  
Ó  
N

(N=584)

Sunitinib 37.5 mg/d DC  
+ prednisona 5 mg BID

Los pacientes se mantuvieron en el estudio durante todo el tiempo que obtuvieron beneficio clínico y fueron seguidos hasta el éxitus

(N=289)

Placebo +  
prednisona 5 mg BID

Fecha de corte de los datos: Feb 2011

DDC = dosis diaria continúa

# Aleatorización

- Los pacientes fueron aleatorizados a recibir sunitinib o placebo en una proporción 2:1
- La aleatorización se estratificó según los siguientes factores:
  - Estado funcional ECOG (0 vs. 1)
  - Resistente a docetaxel vs. intolerante a docetaxel
  - Progresión de la enfermedad basada únicamente en el PSA vs. la respuesta radiológica ( $\pm$  progresión por PSA)
  - Terapia previa con inhibidores de VEGF si vs. no vs. desconocido

# Objetivos

- **Comparar la eficacia y seguridad de sunitinib mas prednisona vs. placebo con prednisona en hombres con CPRC metastático tras fallo a la quimioterapia basada en docetaxel**
- **Objetivo principal:**
  - **Supervivencia global**
- **Objetivos secundarios:**
  - **Supervivencia libre de progresión**
  - **Tasa de respuesta objetiva**
  - **Duración de la respuesta**
  - **Intensidad del dolor**
  - **Seguridad**

# Características Basales

Características	Sunitinib + prednisona (N=584)	Placebo + prednisona (N=289)
Mediana de edad (rango), años	69 (39–90)	68 (47–86)
Estado funcional ECOG, %		
0	50.0	50.2
1	50.0	49.8
Puntuación Gleason, %		
≤7	43.3	45.3
8–10	50.7	44.6
No realizado, desconocido	6.0	10.1
Mediana PSA (rango), ng/mL	136 (<1–5,100)	132 (<1–5,927)
Progresión de la enfermedad, %		
Progresión por PSA	54.3	49.8
Progresión radiológica	45.7	50.2
Terapia previa con inhibidores del VEGF, %	2.4	2.1
Mediana de ciclos previos con docetaxel (rango), n*	7 (0–35)	7 (0–47)
Razón de la interrupción del docetaxel, %		
Resistencia	91.4	91.7
Intolerancia	8.6	8.3

\*Un ciclo de docetaxel son 3 semanas

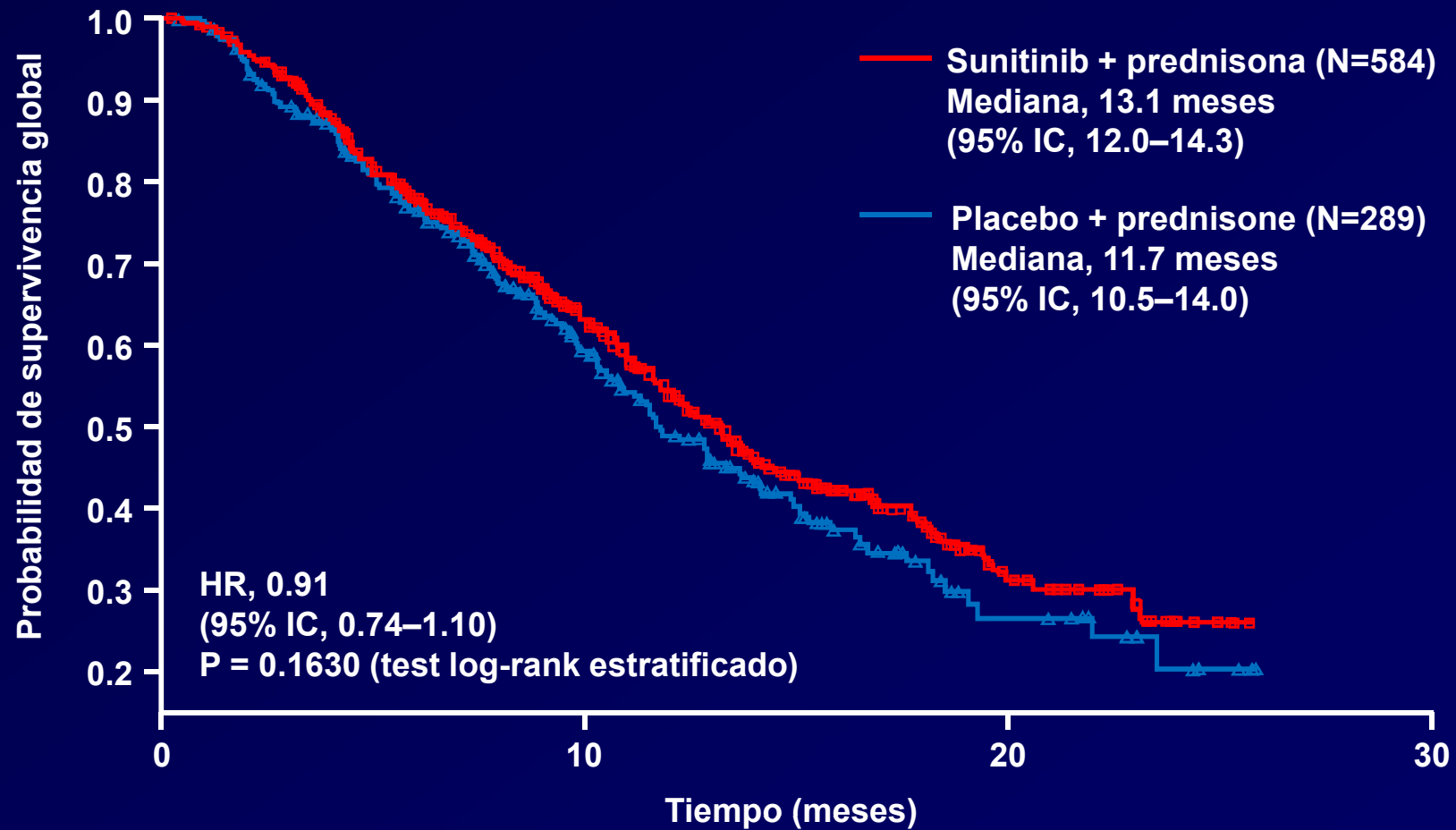
# Disposición del Paciente y Tratamiento

	Sunitinib + prednisona (N=581)	Placebo + prednisona (N=285)
Mediana de la duración del tratamiento (rango), meses	3.7 (<1–23.2)	3.4 (<1–22.1)
Mediana del promedio de dosis diarias administradas (rango), mg	37.5 (16.2–48.1)	37.5 (27.3–48.9)
Discontinuaciones del estudio, %	91.4	96.1
Razones para la discontinuación, %		
Progresión objetiva de la enfermedad	30.5	50.2
Progresión Clínica	10.7	11.2
Evento adverso	25.6	6.3
Éxitus (en el estudio)	5.9	3.5
Retirada del consentimiento	7.9	7.4
Otro <sup>†</sup>	10.8	17.5
Interrupción de dosis, %	59.2	34.4
Retraso de la dosis, %	56.6	44.6
Reducción de dosis, %	31.3	4.6

<sup>†</sup>Incluye el 8.3% y 13.3% de los pacientes de los brazos de sunitinib y placebo, respectivamente, que discontinuaron el tratamiento cuando el estudio fue cerrado por el promotor

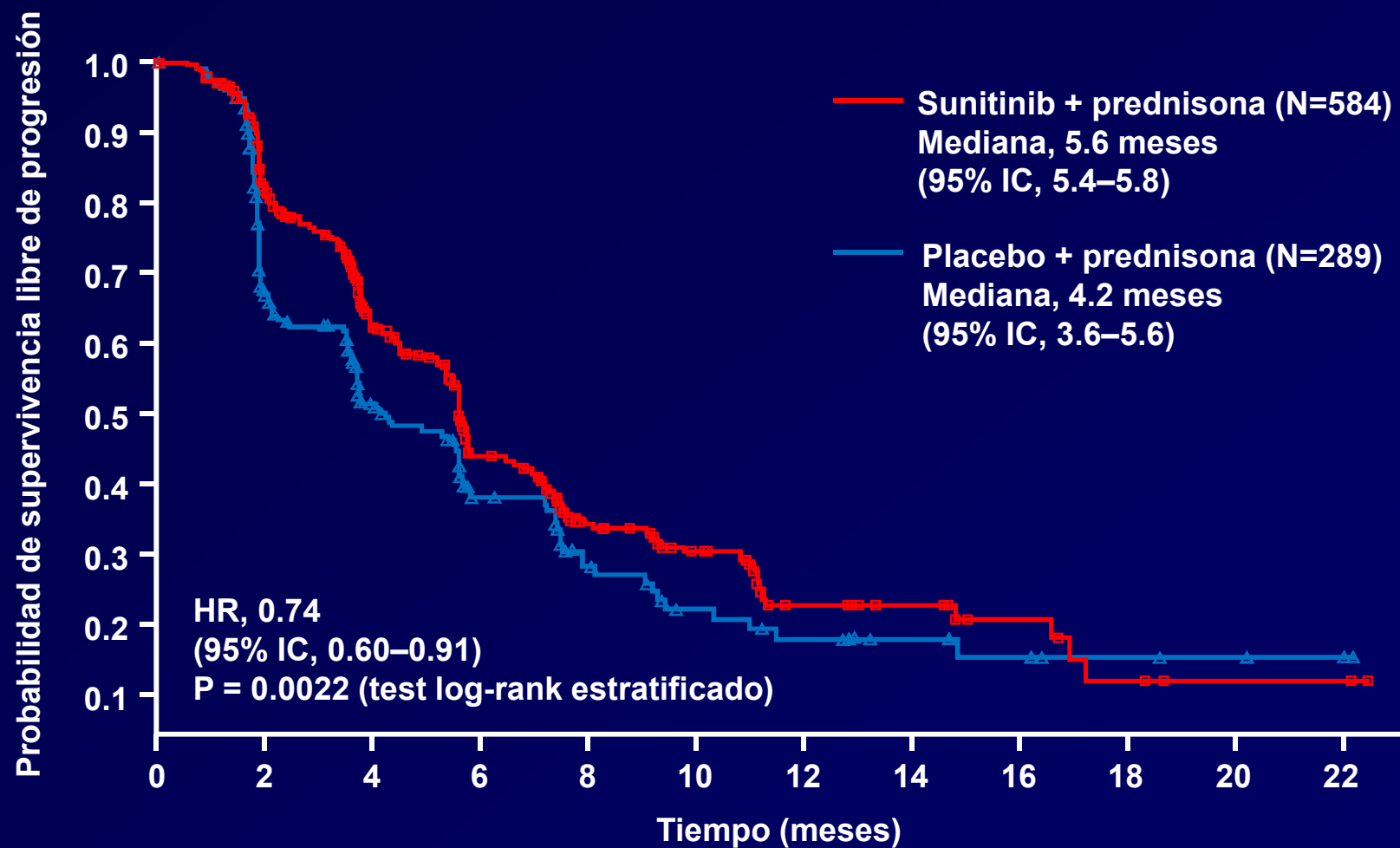


# Supervivencia Global



Es estudio fue interrumpido tras el segundo análisis interino que determinó que era improbable que apareciera una diferencia en la supervivencia global

# Supervivencia Libre de Progresión



## Respuesta Tumoral Objetiva por RECIST\*

	Sunitinib + prednisona (N=326)	Placebo + prednisona (N=167)
Respuesta, n (%)		
Respuesta parcial	20 (6.1)	3 (1.8)
Enfermedad estable	197 (60.4)	83 (49.7)
Progresión de la enfermedad	57 (17.5)	58 (34.7)
No evaluable	52 (16.0)	23 (13.8)
Tasa de respuesta objetiva (95% IC),%	6.1 (3.8–9.3)	1.8 (0.4–5.2)
P valor (Test exacto de Fisher)		0.040

\*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Therasse et al. 2000)

## EAs más comunes relacionados con el tratamiento\*

Evento adverso	Sunitinib + prednisona (N=581)	Placebo + prednisona (N=285)
	Todos los grados %	Todos los grados %
Fatiga/Astenia	51.1	24.9
Diarrea	40.3	9.5
Anorexia	34.4	11.6
Nauseas	34.1	12.3
Inflamación de las mucosas/ Estomatitis	32.4	8.4
Síndrome mano-pie	28.9	2.8
Disgeusia	28.1	8.4
Vómitos	24.4	6.7
Hipertensión	21.9	4.9
Anemia	18.4	7.0
Pérdida de peso	14.1	3.5

\*Grados según la NCI CTCAE, v3.0, y que ocurrieron en al menos un 10% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento

## EAs de Grado 3 ≥ relacionados con el tratamiento\*

Evento adverso	Sunitinib + prednisona (N=581)	Placebo + prednisona (N=285)
	Grado 3/4 <sup>†</sup> %	Grado 3/4 %
Fatiga/Astenia	16.5	3.5
Síndrome mano-pie	6.7	0
Anemia	5.5	2.5
Diarrea	4.8	0
Anorexia	4.5	0.7
Inflamación de las mucosas/ Estomatitis	4.5	0
Hipertensión	4.1	0.4
Nauseas	3.4	0.4
Embolismo pulmonar	1.7	1.1
Vómitos	1.7	0.7

\* Grados según la NCI CTCAE, v3.0, y que ocurrieron en al menos un 1% de los pacientes en ambos brazos de tratamiento; <sup>†</sup>12 pacientes tratados con sunitinib tuvieron EAs de grado 5 relacionados con el tratamiento

# Toxicidad Hematológica Relacionadas con el Tratamiento\*

	Sunitinib + prednisona (N=574)		Placebo + prednisona (N=280)	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
	Hemoglobina	89.0	8.2	76.4
Leucocitos	68.6	3.3	10.7	0.7
Neutrófilos <sup>†</sup>	52.8	5.6	7.2	1.1
Linfocitos <sup>†</sup>	68.6	20.2	55.2	11.5
Plaquetas <sup>‡</sup>	49.0	4.7	17.1	1.1

\* Grados según la NCI CTCAE, v3.0; <sup>†</sup>N=279 en el grupo placebo; <sup>‡</sup>N=573 en el grupo de sunitinib

## Reducción de la intensidad del dolor (N=324)

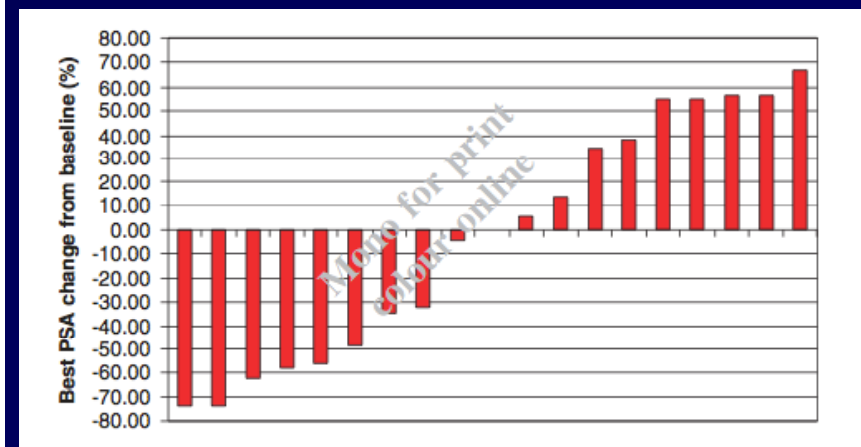
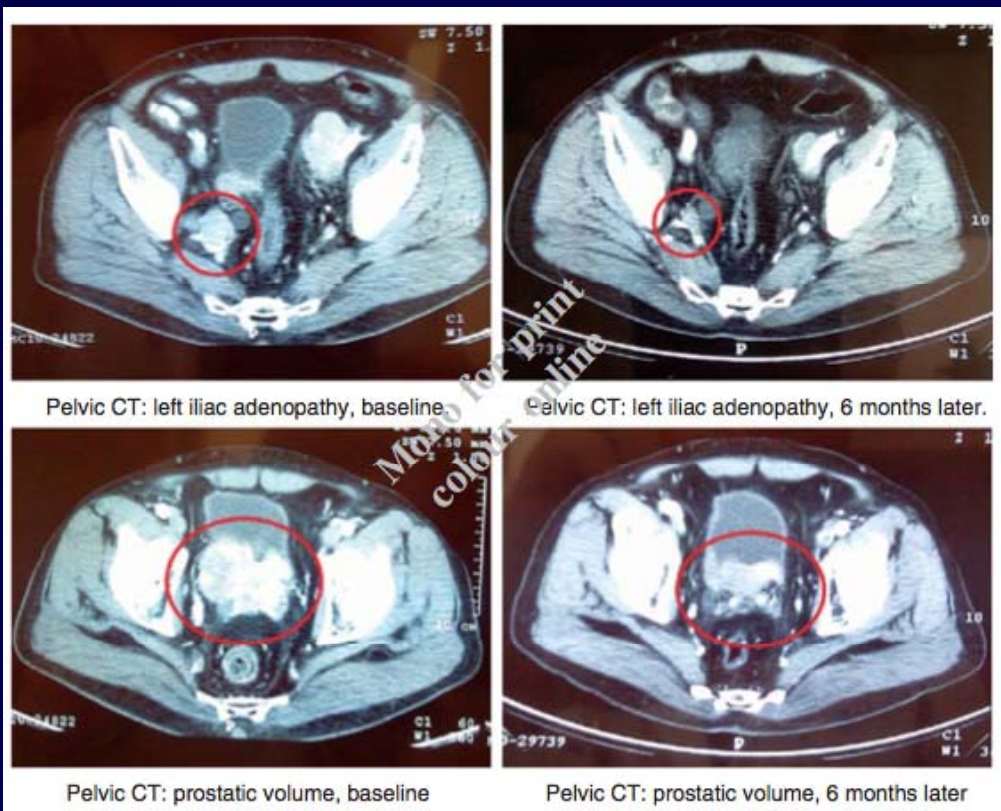
Tiempo de evaluación en el estudio	Pacientes con reducción del dolor, %		
	Sunitinib + prednisona (N=220)	Placebo + prednisona (N=104)	P valor*
2 meses	17.3	12.5	0.2467
4 meses	20.9	16.3	0.3234
6 meses	21.4	17.3	0.3870

\*P valor obtenido del test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel para el valor basal

## Experience in the use of sunitinib given as a single agent in metastatic chemoresistant and castration-resistant prostate cancer patients.

Castellano D, González-Larriba JL, Antón-Aparicio LM, Cassinello J, Grande E, Esteban E, Sepúlveda J.

Expert Opin Pharmacother. 2011 Nov;12(16):2433-9





# Conclusiones

- **En este ensayo de fase III aleatorizado de pacientes con CPRC metastático, la SG no difirió significativamente entre ambos brazos de tratamiento**
- **La SLP mejoró significativamente en los pacientes tratados con sunitinib y prednisona en comparación con placebo y prednisona**
- **La ORR fue significativamente mayor en el brazo de sunitinib**
- **El perfil de seguridad de sunitinib fue consistente con el perfil previamente descrito en el CPRC y otros tipos tumorales**
- **El dolor descrito por el pacientes no difirió significativamente entre ambos brazos de tratamiento**
- **Un análisis futuro podría determinar potencialmente si ciertas subpoblaciones de pacientes con CPRC podrían beneficiarse del tratamiento con sunitinib**

# Reconocimientos

- **Agradecemos la colaboración de todos pacientes participantes y sus familias, los investigadores, enfermeras, coordinadores del estudio y el resto de personal investigador**
- **Agradecemos a Andy Gannon de ACUMED® (Tytherington, UK) su colaboración como medical writer con la financiación de Pfizer Inc.**
- **Al equipo médico y a Angeles López de Pfizer España x su apoyo**
- **El estudio fue patrocinado por Pfizer Inc.**

## **Instituciones de los Coautores**

- **.- Hospital Universitario 12 de Octubre.**
- **.- ICO, Girona.**
- **.- Clinica Universitaria de Navarra.**
- **.- Hospital Universitario Vall D'Hebrón**
- **.- Complejo Universitario Hospitalario A Coruña .- Hospital Univ. Virgen del Rocio.**
- **.- Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan**
- **.- Herlev Hospital, Herlev, Denmark**
- **.- CHU de Besançon, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France**
- **.- Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston**