



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>CABAZITAXEL</b>
Nombre comercial y presentaciones:	▲ JEVTANA (Sanofi Aventis). Concentrado para perfusión 40 mg/ml; 1,5 ml. Vial 60 mg. PVP + IVA 4%: 4.322,15 € Precio de compra actual Osakidetza: 3.944,2 €.
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario.
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA.
Fecha de autorización EMA:	Marzo 2011.
Código ATC / DDD:	L01CD: Taxanos.
Excipientes de declaración obligatoria:	Vial de concentrado: polisorbato 80 y ácido cítrico. Vial de disolvente: 15% v/v de etanol 96% (573 mg) y agua para inyección.

## INTRODUCCIÓN <sup>1,2</sup>

El cáncer de próstata es la enfermedad maligna más frecuentemente diagnosticada en hombres, y la tercera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados.

La enfermedad metastásica aparece en el 55-60% de pacientes con cáncer de próstata, y la morbimortalidad asociada suele ser consecuencia directa de la diseminación ósea, presente en el 90% de los pacientes con enfermedad diseminada.

El primer escalón en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico está constituido por la ablación androgénica, que se puede conseguir mediante la castración quirúrgica o el tratamiento con fármacos análogos de la LH-RH.

Las opciones de tratamiento para el cáncer de próstata hormono-resistente son limitadas, consistiendo básicamente en tratamiento paliativo sintomático o quimioterapia citotóxica. El tratamiento con quimioterapia consistía inicialmente en la combinación mitoxantrona + corticoides, hasta que en el año 2004 docetaxel asociado a prednisona demostró mejorar la supervivencia global de estos pacientes, situándose como terapia estándar de primera línea en este contexto.

En el momento de la autorización del cabazitaxel no existía opción terapéutica para los casos en los que había fracasado el docetaxel, más allá de tratamientos sintomáticos (recientemente, con fecha 8/9/2011 la EMA ha aprobado la abiraterona para esta misma indicación).

Cabazitaxel es un nuevo taxano con acción antineoplásica que no se modifica por líneas celulares que sobreexpresan la glicoproteína P, que provoca que otros fármacos quimioterápicos sean expulsados de la célula generando resistencias, y que ha demostrado actividad antitumoral en tumores resistentes a docetaxel.

## INDICACIONES APROBADAS <sup>3</sup>

EMA y FDA: En combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

## MECANISMO DE ACCIÓN <sup>3</sup>

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. Cabazitaxel se une a la tubulina y promueve la unión de ésta en los microtúbulos mientras, simultáneamente, inhibe su desmontaje. Esto da lugar a la estabilización de los microtúbulos, lo que resulta en la inhibición de las funciones celulares mitótica e interfase.

## FARMACOCINÉTICA <sup>3</sup>

La farmacocinética es lineal en el rango de dosis estudiado (10-30 mg/m<sup>2</sup>).

### Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estacionario (V<sub>ss</sub>) es de 4.870 l.

Se une principalmente a la albúmina sérica humana (82,0%) y a lipoproteínas, de forma no saturable. Las tasas de concentración sangre-plasma indican que se distribuye igualmente entre la sangre y el plasma.

### Metabolismo

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado (> 95%), principalmente por la isoenzima CYP3A4 (80%-90). El riesgo potencial de inhibición por cabazitaxel en concentraciones clínicamente significativas es posible en medicamentos que son el principal sustrato del CYP3A. Sin embargo, no hay riesgo potencial de inhibición de medicamentos que son sustrato de otras enzimas CYP. Un inductor potente o inhibidor de CYP3A podría afectar la concentración plasmática de cabazitaxel, ya que cabazitaxel es metabolizado principalmente por CYP3A.

### Eliminación

Cabazitaxel se excreta principalmente en las heces, en forma de numerosos metabolitos (76% de la dosis), mientras que la excreción renal de cabazitaxel y sus metabolitos supone menos del 4% de la dosis.

La vida media del cabazitaxel es de 95 horas, eliminándose el 80% de la dosis en dos semanas.

### Pacientes de edad avanzada

En el análisis farmacocinético poblacional en 70 pacientes de 65 años y mayores no se observó ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética de cabazitaxel.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>3</sup>

La dosis recomendada de cabazitaxel es de 25 mg/m<sup>2</sup> administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con 10 mg diarios de prednisona oral o prednisolona a lo largo del tratamiento.

A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

### Premedicación

Se recomienda la administración de un régimen de premedicación al menos 30 minutos antes de cada administración de cabazitaxel para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- Antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente).
- Corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente).
- Antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).

En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) debe considerarse la profilaxis primaria con filgrastim (G-CSF).

Asimismo, se recomienda realizar la profilaxis antiemética correspondiente

## Ajustes de la dosis

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado $\geq 3$ (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF.	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1.500$ células/mm <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neutropenia febril o infección neutropénica	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea $> 1.500$ células/mm <sup>3</sup> , a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Diarrea grado $\geq 3$ o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos	Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .
Neuropatía periférica grado $\geq 2$	Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación reducir la dosis de cabazitaxel de 25 mg/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup> .

El tratamiento debe interrumpirse si un paciente continúa experimentando cualquiera de las anteriores reacciones adversas con la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>.

## Poblaciones especiales

### Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. Como medida de precaución cabazitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina  $\geq 1$  x límite normal superior (LNS), o AST y/o ALT  $\geq 1,5$  x LNS).

### Pacientes con insuficiencia renal

Cabazitaxel se excreta mínimamente a través del riñón, por lo que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina (CLR): 50 a 80 ml/min). Los datos en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLR: 30 a 50 ml/min) son limitados y no hay datos disponibles para pacientes con insuficiencia renal grave (CLR  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal en estado terminal; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

### Pacientes de edad avanzada

No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

### Forma de administración

No deben utilizarse envases de perfusión de PVC ni equipos de perfusión de poliuretano.

## EFICACIA CLÍNICA <sup>1-4</sup>

No se ha realizado ningún ensayo clínico fase II con cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Existe un solo ensayo fase III (TROPIC) en la indicación autorizada, basándose la dosificación de cabazitaxel de este estudio en un ensayo previo fase II en pacientes con cáncer de mama.

## ENSAYO PIVOTAL (ESTUDIO TROPIC. NCT 00417079)

Ensayo controlado, aleatorizado, fase III, abierto, multicéntrico e internacional.

755 pacientes con carcinoma de próstata metastásico hormono-resistente, que habían progresado durante o tras un régimen de tratamiento previo basado en docetaxel, fueron asignados de forma aleatoria y en proporción 1:1 a recibir cabazitaxel en dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>, administrado una vez cada tres semanas, o bien a recibir mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, cada 3 semanas, ambos en combinación con 10 mg diarios de prednisona/prednisolona oral.

Los pacientes fueron evaluados bien hasta la muerte del paciente o hasta la fecha de corte pre-establecida (lo que ocurriera primero). Se estableció que el número máximo de ciclos de tratamiento fuera de 10, debido a la toxicidad cardíaca de la mitoxantrona.

La variable principal fue la supervivencia global.

Las variables secundarias fueron:

- Supervivencia libre de progresión (SLP), variable compuesta definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión medida como (lo que ocurriera primero):
  - Progresión del antígeno prostático específico (PSA).
  - Progresión del dolor.
  - Progresión del tumor.
  - Muerte por cualquier causa.
- Tasa de respuesta tumoral, basada en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).
- Progresión del PSA, definida como un aumento  $\geq 25\%$  o  $> 50\%$  en el PSA de los que no responden o de los que responden respectivamente.
- Respuesta del PSA, definida como una disminución del 50% como mínimo en los niveles séricos de PSA.
- Progresión del dolor, evaluada utilizando la escala de la intensidad del dolor presente (PPI) mediante el cuestionario de McGill-Melzack y una escala analgésica (AS).
- Respuesta al dolor, definida como una reducción de más de 2 puntos desde el nivel basal medio de PPI, sin aumento concomitante de AS, o una reducción  $\geq 50\%$  del uso analgésico desde la AS media basal sin aumento concomitante del dolor.

La edad media en el grupo de cabazitaxel fue de 68 años. La mediana del número de ciclos fue de 6 en el grupo de cabazitaxel, y de 4 en el de mitoxantrona. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento del ensayo, 10 ciclos, fue un 29,4% y un 13,5% en el grupo de cabazitaxel y mitoxantrona respectivamente. El porcentaje de pacientes con ECOG 0-1 fue del 91% en el grupo de mitoxantrona y del 93% en el grupo de cabazitaxel.

Se obtuvo una mayor supervivencia en el grupo de cabazitaxel frente al grupo de mitoxantrona [Hazard ratio (HR) =0,70; IC 95%: 0,59-0,83; log-rank estratificado p<0,0001]. La mediana de supervivencia global fue de 15,1 meses (IC 95%: 14,1-16,3) en el grupo del cabazitaxel vs 12,7 (IC 95%: 11,6-13,7) en el grupo de mitoxantrona.

Un 8% de los pacientes incluidos en el estudio había recibido una dosis acumulada de docetaxel < 225 mg/m<sup>2</sup> (el equivalente a tres ciclos de 75 mg/m<sup>2</sup>). En estos pacientes no se demostró el beneficio de cabazitaxel sobre la supervivencia global [Hazard ratio (HR) =0,96; IC 95%: 0,49-1,86].

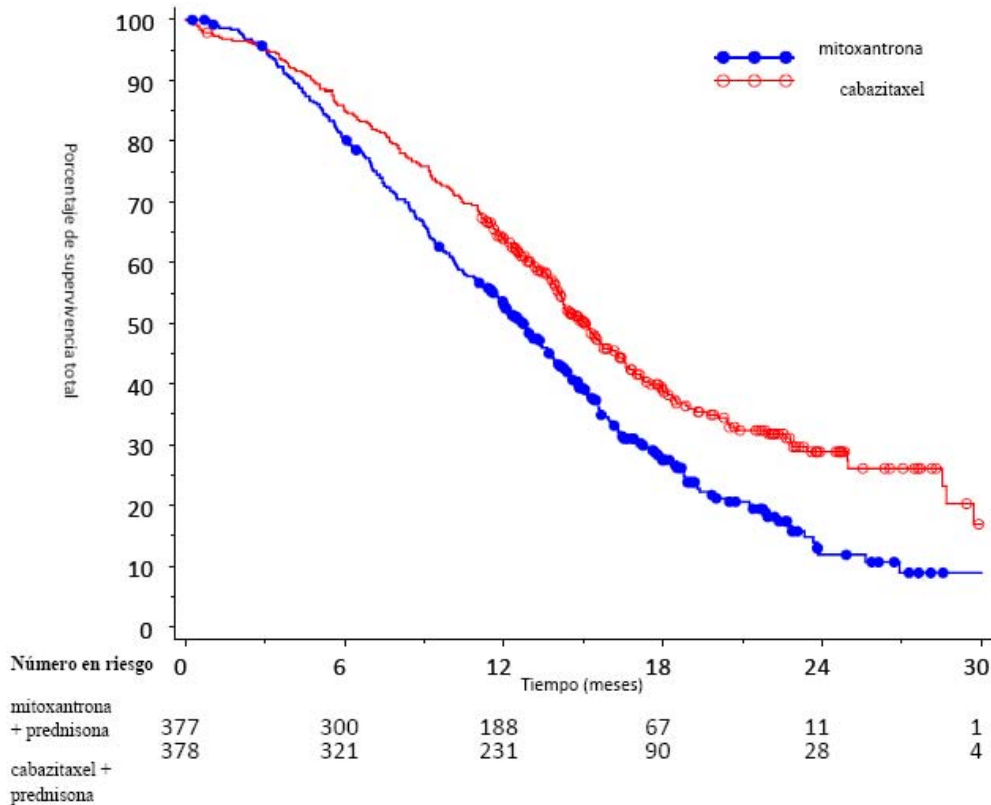
Hubo una mejora en la SLP en el brazo de cabazitaxel respecto al de mitoxantrona (HR 0,74; IC 95%: 0,64-0,86; p<0,0001): 2,8 meses (IC 95%: 2,4-3,0) frente a 1,4 (IC 95%: 1,4-1,7) respectivamente.

La tasa de respuesta tumoral fue significativamente superior en el grupo que recibió cabazitaxel, 14,4% (IC 95%: 9,6-19,3), respecto al de mitoxantrona, 4,4% (IC 95%: 1,6-7,2); p=0,0005.

La mediana de progresión de PSA fue de 6,4 meses (IC 95%: 5,1-7,3) para los pacientes tratados con cabazitaxel, y de 3,1 meses (IC 95%: 2,2-4,4) para los tratados con mitoxantrona (HR 0,75; IC 95%: 0,63-0,90; p=0,001). La respuesta del PSA fue del 39,2% en el grupo de cabazitaxel (IC 95%: 33,9-44,5), y del 17,8% en el de mitoxantrona (IC 95%: 13,7-22,0); p=0,0002.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor.

Figura 1: Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier



## ANÁLISIS POR AGENCIAS U ORGANISMOS DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS SANITARIAS<sup>1,5,6,7</sup>

### EMA/EPAR

Hay cierta incertidumbre acerca de la racionalidad de la dosis elegida de 25 mg/m<sup>2</sup>, basado en el escaso número de pacientes que recibieron esta dosis en ensayos fase I y II y en función del elevado perfil de toxicidad encontrado en el ensayo TROPIC, por lo que se está desarrollando un ensayo clínico fase III con el objetivo principal de demostrar la no inferioridad en términos de supervivencia global del tratamiento con cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> frente a 25 mg/m<sup>2</sup>, asociado a prednisona (PROSELICA).

A pesar de la importante toxicidad de la asociación cabazitaxel + prednisona, ha demostrado eficacia en el incremento de la supervivencia global en una enfermedad con un pronóstico pobre, donde (en el momento de la autorización de cabazitaxel) no hay alternativas terapéuticas, por lo que la mejora se considera clínicamente significativa, con un balance beneficio riesgo positivo.

### UPTODATE

Establece el posicionamiento terapéutico del tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario que ha progresado tras tratamiento con quimioterapia basada en docetaxel:

- Para la mayoría de los pacientes sugieren el tratamiento con abiraterona, priorizándolo sobre el cabazitaxel, basándose en el perfil más favorable de efectos adversos.
- Para aquellos pacientes con una enfermedad más agresiva (que progresa rápidamente, con un recuento elevado de células tumorales circulantes, o cuando el tratamiento previo con terapias hormonales ha sido inefectivo) sugieren el empleo de cabazitaxel mejor que abiraterona.

### RDTG. NHS

Concluye que se requieren más ensayos clínicos para establecer el lugar en la terapéutica del cabazitaxel, y que a pesar de la mejora de la supervivencia global en 2,4 meses, el perfil de efectos adversos puede limitar su uso en la práctica clínica, más si cabe teniendo en cuenta que no se ha medido el impacto sobre la calidad de vida. Por otra parte, competirá con otro fármaco, la abiraterona, autorizada con la misma indicación.

## SEGURIDAD<sup>1-3</sup>

La seguridad de cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona se ha evaluado en 371 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente, que fueron tratados con 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel cada 3 semanas en un ensayo clínico fase III (TROPIC). La mediana de ciclos recibidos fue de 6.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron: anemia (97,3%), leucopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocitopenia (47,4%), y diarrea (46,6%).

Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  que se produjeron más frecuentemente fueron: neutropenia (81,7%), leucopenia (68,2%), anemia (10,5%), neutropenia febril (7,5%), y diarrea (6,2%).

En 68 pacientes (18,3%) se interrumpió el tratamiento por la aparición de reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción fue la neutropenia.

El 5% de los pacientes tratados con cabazitaxel, comparado con el 2% de los tratados con mitoxantrona, fallecieron antes de 30 días respecto a la última administración del tratamiento. La causa más frecuente de muerte en el grupo de cabazitaxel (2%) fue la neutropenia y sus consecuencias clínicas.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

La incidencia de neutropenia grado  $\geq 3$  fue de 81,7%. La incidencia de neutropenia clínica y neutropenia febril (grado  $\geq 3$ ) fueron del 21,3% y 7,5% respectivamente. La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del medicamento (2,4%). Las complicaciones neutropénicas incluyeron infecciones neutropénicas (0,5%), sepsis neutropénica (0,8%) y shock séptico (1,1%), las cuales en algunos casos tuvieron un desenlace fatal.

El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

#### Trastornos cardíacos y arritmias

Los trastornos cardíacos fueron más frecuentes con cabazitaxel que con mitoxantrona. En el grupo de cabazitaxel 6 pacientes (1,6%) presentaron arritmias cardíacas grado  $\geq 3$ . La incidencia de taquicardia fue de 1,6 % (ninguna grado  $\geq 3$ ), mientras que la incidencia de fibrilación auricular fue de 1,1 %. Los acontecimientos de insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes con cabazitaxel, notificándose el acontecimiento a término para 2 pacientes (0,5%). Se produjeron un total de 5 muertes de origen cardíaco en el grupo de cabazitaxel (tres paradas cardíacas, una muerte súbita, y una fibrilación ventricular) y ninguna en el grupo de mitoxantrona. Sin embargo, ninguna de ellas fue considerada por el investigador como relacionada con el tratamiento. De todas formas, se esperan los resultados de un ensayo diseñado para evaluar el posible efecto de cabazitaxel sobre la conducción cardíaca.

#### Otras anomalías de laboratorio

La incidencia de anemia grado  $\geq 3$ , aumento de AST, ALT y bilirrubina basada en las anomalías de laboratorio, fue del 10,6%, 0,7%, 0,9% y 0,6%, respectivamente.

#### Pacientes de edad avanzada

Entre los 371 pacientes del ensayo TROPIC, 240 pacientes tenían  $\geq 65$  años (70 pacientes de más de 75 años).

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en porcentajes  $\geq 5\%$  más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes jóvenes: fatiga (40,4% frente a 29,8%), neutropenia clínica (24,2% frente a 17,6%), astenia (23,8% frente a 14,5%), pirexia (14,6% frente a 7,6%), mareo (10,0% frente a 4,6%), infección del tracto urinario (9,6% frente a 3,1%) y deshidratación (6,7% frente a 1,5%), respectivamente.

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de grado  $\geq 3$  fue mayor en pacientes  $\geq 65$  años de edad, en comparación con los pacientes jóvenes: neutropenia basada en anomalías de laboratorio (86,3% frente a 73,3%), neutropenia clínica (23,8% frente a 16,8%) y neutropenia febril (8,3% frente a 6,1%).

### **Sobredosis**

No se conoce ningún antídoto. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse estrechamente. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Asimismo, deberán tomarse las medidas sintomáticas apropiadas.

### **Precauciones de empleo**

#### Reacciones de hipersensibilidad

Todos los pacientes deberán recibir la premedicación correspondiente antes del inicio de la perfusión de cabazitaxel, siendo vigilados especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo adecuados para el tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Asimismo, pueden producirse reacciones graves (erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo), que requieren la interrupción inmediata del fármaco y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deberán interrumpir el tratamiento.

#### Riesgo de neutropenia

Se podrá administrar G-CSF en profilaxis para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia. La neutropenia es la reacción adversa más común de cabazitaxel. Es esencial la monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento de forma que pueda ajustarse la dosis, si fuera necesario. En caso de neutropenia febril o neutropenia prolongada debe reducirse la dosis a pesar de que el tratamiento sea el apropiado. Se volverá a reanudar el tratamiento sólo con un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$ .

#### Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación

La diarrea puede aparecer más frecuentemente en pacientes que hayan recibido radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más frecuente en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y monitorizar y corregir los niveles séricos de electrolitos, especialmente de potasio. Podría ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea grado  $\geq 3$ . Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos pueden ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

#### Neuropatía periférica

Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (parestias, disestesias) y neuropatía motora periférica. Debe advertirse a los pacientes que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Se deberá evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento, retrasándose hasta la mejora de los síntomas. Se reducirá la dosis a  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$  para neuropatía periférica persistente grado  $\geq 2$ .

#### Riesgo de insuficiencia renal

Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva, incluso casos de insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Durante el tratamiento debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento en caso de insuficiencia renal  $\geq$  grado 3.

#### Riesgo de arritmias cardiacas

Se han notificado arritmias cardiacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular.

### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

### Pacientes con anemia

Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina  $< 10$  g/dl y deben tomarse medidas adecuadas según indicación clínica.

### Excipientes

El disolvente contiene 573,3 mg de etanol, equivalente 14 ml de cerveza o 6 ml de vino, lo que puede ser nocivo para personas alcohólicas. Se deberá tener en cuenta en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática, o epilepsia.

## **Interacciones**

### Inhibidores del CYP3A

Aunque no se han realizado ensayos específicos de interacción farmacológica para cabazitaxel, es de esperar que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ej. antifúngicos azólicos e inhibidores de proteasa del VIH) aumente las concentraciones del mismo. Por tanto, se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes del CYP3A, y se recomienda precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados.

### Inductores del CYP3A

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital) probablemente reducirá las concentraciones de cabazitaxel. Por tanto, debe evitarse la coadministración con inductores potentes del CYP3A. Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

### Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o incluso mortales. En pacientes en tratamiento con cabazitaxel se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los estudios en animales no demostraron ningún efecto funcional sobre la fertilidad. Sin embargo, considerando el potencial genotóxico de los taxanos, y el efecto de muchos compuestos de esta clase sobre la fertilidad en estudios animales, no podría excluirse el efecto sobre la fertilidad en humanos. Debido a los potenciales efectos sobre los gametos masculinos y a la potencial exposición vía líquido seminal, los varones en tratamiento deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel. Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, durante todo el tratamiento los hombres deben evitar el contacto con otra persona a través del eyaculado. También se les recomendará que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

## **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a cabazitaxel, a otros taxanos, o a cualquiera de los excipientes de la formulación incluyendo polisorbato 80.
- Recuento de neutrófilos menor de  $1.500/\text{mm}^3$ .
- Insuficiencia hepática (bilirrubina  $\geq 1 \times$  LNS, o AST y/o ALT  $\geq 1,5 \times$  LNS).
- Vacunación concomitante con vacunas vivas o vivas-atenuadas.



## COSTE DEL TRATAMIENTO

<b>COSTE TRATAMIENTO/CICLO. COSTE TRATAMIENTO COMPLETO. CEI</b> Comparación con la terapia de referencia (mitoxantrona) según datos EC TROPIC.		
	<b>CABAZITAXEL (JEVANA®)</b>	<b>MITOXANTRONA (MITOXANTRONA EFG)</b>
Presentación comercial	Vial 60 mg	Vial 20 mg
Precio: PVL + IVA 4%	3.944,2 €	42,32 €
Posología*	25 mg/m <sup>2</sup> : 47 mg	12 mg/m <sup>2</sup> : 22,56 mg
Coste ciclo	3.944,2 €	84,64 €
Nº de ciclos	6	4
Coste tratamiento completo	23.665,2 €	338,56 €
Diferencia de costes	23.326,64 €	
Eficacia: Supervivencia global	15,1 meses	12,7 meses
Diferencia de eficacia	2,4 meses	
NNT a un año**	9	
CEI	<b>209.939,7 €/año de vida ganado</b>	

\* Paciente tipo (h= 172 cm; P= 75 Kg): 1,88 m<sup>2</sup> de superficie corporal.

\*\* El NNT se ha calculado con la curva de Kaplan Meier en el que la probabilidad estimada de supervivencia al año es de un 61% para cabazitaxel y un 50% para mitoxantrona.

## CONCLUSIONES

Cabazitaxel es un nuevo taxano con una única indicación autorizada hasta el momento, cáncer de próstata metastásico hormono-resistente y refractario a tratamiento previo con docetaxel.

Cabazitaxel a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> asociado a prednisona comparado con mitoxantrona asociada a prednisona ha demostrado mejorar la mediana de supervivencia global en 2,4 meses (15,1 vs 12,7 meses), en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-resistente que han progresado después de un tratamiento quimioterápico previo basado en docetaxel. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la progresión del dolor y en la respuesta al dolor. Una limitación importante de los resultados es que no se midió el impacto sobre la calidad de vida.

La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes que reciben tratamiento con cabazitaxel es superior al 90%. La toxicidad sobre médula ósea, y específicamente la tasa de neutropenia febril del 8%, requiere una estricta monitorización analítica y sintomática de los pacientes tratados con cabazitaxel.

El coste de un ciclo de tratamiento con cabazitaxel es de 3.944 €, con una estimación coste-efectividad incremental respecto a mitoxantrona de 209.939,7 €/año de vida ganado, lo cual no resulta eficiente.

El lugar en la terapéutica de cabazitaxel deberá evaluarse conjuntamente con el de la abiraterona, un antagonista hormonal vía oral recientemente aprobado, que comparte la misma indicación que cabazitaxel y que también ha demostrado mejorar la supervivencia global, con un perfil de toxicidad presumiblemente más favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. European Public Assessment Report for Jevtana®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR). Acceso: junio 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002018/WC500104766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf).
2. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376:1147-54.
3. Ficha técnica de Jevtana®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: junio 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002018/WC500104764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf)
4. Paller CH, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Design, Development and Therapy*. 2011;5:117-24.
5. Uptodate 19.2. Overview of treatment for advanced prostate cancer. Acceso: septiembre de 2011. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-advanced-prostate-cancer?source=search\\_result&search=cabazitaxel&selectedTitle=9%7E13](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-for-advanced-prostate-cancer?source=search_result&search=cabazitaxel&selectedTitle=9%7E13)
6. Regional Drug and Therapeutic Centre. Evaluation report. The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Febrero 2011. Acceso: septiembre 2011. Disponible en [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC\\_Cabazitaxel\\_ER.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC_Cabazitaxel_ER.pdf)
7. Villanueva C, Bazan F, Kim S, et al. Cabazitaxel. A novel microtubule inhibitor. *Drugs*. 2011; 71(10):1251-8.

---

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

---

## MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M<sup>a</sup> José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M<sup>a</sup> Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M<sup>a</sup> Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Josep Manuel Piera Pibernat

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																					
<p><b>EC TROPIC</b></p> <p>De Bono JS et al. Lancet 2010;376: 1147-54.</p> <p>NCT: 00417079</p> <p>Período de realización: Enero 2007-septiembre 2009.</p> <p>Financiado por: Sanofi-Aventis</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, abierto, multicéntrico, internacional, de asignación aleatoria 1:1, estratificado según valoración ECOG (0-1 vs. 2) y en función de si la enfermedad era medible o no.</p> <p>2 brazos paralelos: CBZ + prednisona/ prednisolona vs. MTX+ prednisona/ prednisolona.</p> <p><u>Objetivo:</u>                      Comparar la eficacia y seguridad del CBZ + prednisona versus MTX + prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente con enfermedad progresiva pese a tratamiento previo con docetaxel.</p>	<p>755 pacientes</p> <p><u>Criterios de inclusión</u>                      Mayores de 18 años con cáncer de próstata metastático hormono-resistente con progresión documentada (criterios RECIST) a tratamiento previo con docetaxel:                      * Enfermedad medible: por lo menos una lesión visceral o en tejido blando metastásico.                      * Enfermedad no medible: un aumento en los niveles de PSA (al menos en dos muestras consecutivas respecto al valor basal medido al menos con una semana de diferencia). O la aparición de al menos una nueva lesión radiológica.</p> <p>Orquiectomía bilateral y/o uso de agonistas LHRH.</p> <p>La suspensión del tratamiento anti-andrógeno y la consiguiente progresión de la enfermedad tenía que haber sucedido al menos con 4 semanas de antelación, excepto para la bicalutamida, para la que se necesitaban 6 semanas.</p> <p>Estado funcional ECOG de 0 a 2.</p> <p>Se permitió el uso concomitante con bifosfonatos si la dosis era estable en las 12 semanas previas.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u>                      Tratamiento previo durante las 4 semanas previas al reclutamiento:                      ➤ Radioterapia que afecta a más de un 40% de la médula ósea                      ➤ Terapia antitumoral diferente a agonistas LHRH, incluyendo MTX.                      Insuficiencia renal, hepática o cardíaca.                      Fracción de eyección ventricular &lt; 50%                      Neuropatía periférica grado 2 o superior.                      Estomatitis grado 2 o superior                      Hipersensibilidad a polisorbato 80 o prednisona.                      Historia de otra neoplasia.                      *Posteriormente, se añadió una enmienda al protocolo excluyendo pacientes que habían recibido &lt;225 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBZ 25 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas + prednisona/prednisolona 10 mg diarios (n= 378).</li> <li>• MTX 12 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas + prednisona/prednisolona 10 mg diarios (n=377).</li> </ul> <p><u>Seguimiento:</u>                      - Se administran un máximo 10 ciclos de tratamiento, con objeto de minimizar el riesgo de cardiotoxicidad inducida por MTX.                      - Hasta la fecha de corte del análisis de datos o hasta la muerte (la que ocurriera primero).</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> De un total de 920 pacientes iniciales, finalmente solo 755 fueron asignados de forma aleatoria a alguno de los grupos de tratamiento.</p> <p><u>Motivos de discontinuación:</u>                      El 48 % de los pacientes del grupo CBZ + prednisona y el 71 % de los pacientes del grupo MTX+prednisona suspendieron el tratamiento por progresión de la enfermedad, mientras que por efectos adversos fue de un 18% y 8% respectivamente.</p>	<p><b>Variable principal</b>                      Supervivencia global</p> <p><b>Variables secundarias</b>                      Mediana de supervivencia libre de progresión</p> <p>Respuesta del PSA</p> <p>Tasa de respuesta tumoral objetiva, mediante criterios RECIST modificados en pacientes con enfermedad medible.</p> <p><b>Seguridad</b>                      Fallecimientos &lt;30 días de finalizado el tratamiento</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Mediana de supervivencia en el momento de corte:                      CBZ + prednisona: 15,1 meses (IC 95%: 14,1-16,3).                      MTX + prednisona: 12,7 meses (IC 95%: 11,6-13,7).</p> <p>Diferencia estadísticamente significativa favorable a CBZ:                      Hazard ratio (HR) = 0,70; IC 95%: 0,59-0,83; p&lt;0,0001.</p> <p>Mediana de SLP:                      CBZ + prednisona: 2,8 meses (IC 95%: 2,4-3,0).                      MTX + prednisona: 1,4 meses (IC 95%: 1,4-1,7).</p> <p>Diferencia estadísticamente significativa favorable a CBZ:                      Hazard ratio (HR) = 0,74; IC 95%: 0,64-0,86; p&lt;0,0001.</p> <p>CBZ + prednisona: 39,2 % (IC 95%: 33,9-44,5).                      MTX + prednisona: 17,8 % (IC 95%: 13,7-22,0).                      p=0,0002.</p> <p>CBZ + prednisona: 14,4 % (IC 95%: 9,6-19,3).                      MTX + prednisona: 4,4 % (IC 95%: 1,6-7,2).                      P=0,0005.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CBZ + prednisona</th> <th>MTX+prednisona</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidencia global efectos adversos</td> <td>96%</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia grado ≥3</td> <td>82%</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia febril</td> <td>8%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>Diarrea grado ≥3</td> <td>6%</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CBZ + prednisona</th> <th>MTX+prednisona</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>.....</td> <td>18 (5%)</td> <td>9 (2%)</td> </tr> </tbody> </table>		CBZ + prednisona	MTX+prednisona	Incidencia global efectos adversos	96%	88%	Neutropenia grado ≥3	82%	58%	Neutropenia febril	8%	1%	Diarrea grado ≥3	6%	1%		CBZ + prednisona	MTX+prednisona	.....	18 (5%)	9 (2%)	<p>Aleatorización: 1                      Doble ciego: 0                      Pérdidas: 1                      Aleatorización apropiada: 1                      Ciego apropiado: 0</p> <p><b>TOTAL: 3 puntos</b></p>
	CBZ + prednisona	MTX+prednisona																									
Incidencia global efectos adversos	96%	88%																									
Neutropenia grado ≥3	82%	58%																									
Neutropenia febril	8%	1%																									
Diarrea grado ≥3	6%	1%																									
	CBZ + prednisona	MTX+prednisona																									
.....	18 (5%)	9 (2%)																									

CBZ: cabazitaxel; MTX: mitoxantrona; SLP: supervivencia libre de progresión. RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group; EA: Efecto adverso, LHRH: Hormona liberadora de gonadotropina