

Reacciones adversas neuropsiquiátricas asociadas al tratamiento con abiraterona y enzalutamida: contraste entre meta-análisis de ensayos clínicos y datos reportados en EudraVigilance

Iznoala M.¹, Muñoz del Toro J.², García A.³, Parra R.¹, Moreno P.¹, Casariego J.³, Robinson P.⁴

¹HEMAR Oncology Janssen Spain; ²Medical Affairs Janssen Spain; ³Medical Affairs Janssen EMEA; ⁴HEMAR Oncology Janssen EMEA

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La terapia de privación de andrógenos (ADT) ha sido asociada al deterioro cognitivo y a trastornos emocionales¹. Acetato de abiraterona junto con prednisona (AAP) y enzalutamida (ENZ) son agentes orales indicados en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), y ambos, están implicados en la ruta de señalización celular de los andrógenos.

Hasta la fecha, no hay en la literatura científica ningún meta-análisis realizado sobre las reacciones adversas (RAS) neuropsiquiátricas observadas en pacientes tratados con AAP y ENZ.

OBJETIVOS

- Contrastar las RAS neuropsiquiátricas asociadas a AAP y a ENZ observadas en un meta-análisis de ensayos clínicos, con las mismas RAS neuropsiquiátricas, de ambos tratamientos, reportadas en la vida real, en EudraVigilance.

METODOLOGÍA

Meta-análisis

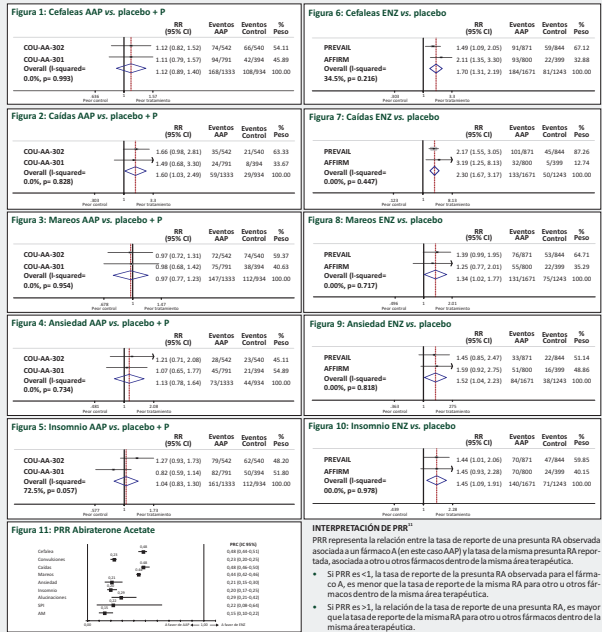
- Se utilizaron cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados: COU-AA-302² y COU-AA-301³, con pacientes asignados a tratamiento con AAP en el brazo de intervención; y Preval⁴ y AFFIRM⁵, con ENZ como tratamiento. Todos los estudios contenían RAS neuropsiquiátricas observadas, recogidas en las hojas de seguridad.
 - Se realizó un meta-análisis, siguiendo la metodología de Ruiz *et al.*⁶, para estimar el riesgo relativo acumulado (RR) de las RAS neuropsiquiátricas reportadas asociadas a AAP frente su grupo control (placebo + prednisona (P)) y asociadas a ENZ frente a su grupo control (placebo).
 - Para obtener el efecto medio y la distribución de RR se utilizó el método de efecto-fijos de Mantel-Haenszel.
- EudraVigilance**
- Es el sistema utilizado por la Agencia Europea del Medicamento para recabar informes de presuntas RAS, reportados por autoridades nacionales de regulación y compañías farmacéuticas (esto incluye pacientes y médicos) para vigilar la seguridad de los fármacos una vez han sido autorizados en el Espacio Económico Europeo⁷.
 - A partir del 22 de noviembre del 2017 entra en vigor la remisión de sospechas de reacciones adversas a la base de datos EudraVigilance (apartado 3 del artículo 9 del Real Decreto 577/2013)⁸.
 - La cifra indicada en la página web es el total acumulado de casos espontáneos graves. Cada caso individual se refiere a un único paciente y está constituido por al menos un informe, que es el informe inicial y puede estar acompañado de informes de seguimiento⁹.
 - El análisis de las presuntas RAS neuropsiquiátricas reportadas en vida real en relación a AAP y a ENZ, se realizó midiendo el incremento relativo de cada una de las RAS neuropsiquiátricas seleccionadas y reportadas hasta agosto del 2017. Para ello, se utilizó el modelo estadístico de proporciones de notificación ((Proportional Reporting Ratio (PRR)¹⁰), el cual se calcula con la siguiente fórmula:

$$PRR = \frac{[A/(A+B)] / [C/(C+D)]}{\frac{A}{A+B} \times \frac{C}{C+D}}$$

Evento	Todos los otros eventos	Total
AAP	B	A+B
ENZ	C	C+D
Total	A+C	A+B+C+D

- Las RAS neuropsiquiátricas asociadas a APy a ENZ, analizadas en el meta-análisis y en EudraVigilance, fueron: cefalea, convulsiones, caídas, náuseas, ansiedad, insomnio, alucinaciones, síndrome de piernas inquietas (SPI) y alteración de memoria (AM).

RESULTADOS



RESULTADOS

Tabla 1. Número y riesgo relativo de presuntas RAS observadas en los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis (*p<0,05)

Estudio	Brazos analizados	N	Cefalea	Convulsiones	Caídas	Mareos	Alucinaciones	SPI	AM	Ansiedad	Insomnio
COU-AA-301&302	AAP	1333	168	2	59	147	0	0	0	73	161
	Placebo + P	934	108	1	29	112	0	0	0	44	112
	RR acumulado (95%CI)	2267	1.12 (0.89-1.40)	1.00 (0.09-10.95)	1.00* (0.49-2.09)	0.97 (0.77-1.23)	-	-	-	1.13 (0.78-1.64)	1.04 (0.83-1.30)
	ENZ	1671	184	6	133	131	11	30	84	84	140
PREVAL & AFFIRM	Placebo + P	1243	81	1	50	75	1	4	19	38	71
	RR acumulado (95%CI)	2914	1.70* (1.31-2.19)	2.30* (0.39-12.39)	1.34* (1.07-1.77)	1.02-1.77	4.74 (2.06-10.78)	5.87* (2.05-16.78)	1.21 (0.83-1.76)	1.52* (1.04-2.23)	1.45* (1.09-1.91)

Tabla 2. Número y PRR obtenido de las presuntas RAS reportadas en EudraVigilance hasta agosto de 2017, asociadas a AAP y ENZ

	EudraVigilance Agosto 2017	Cefalea	Convulsiones	Caídas	Mareos	Alucinaciones	SPI	AM	Ansiedad	Insomnio
AAP	n=8660	30	19	71	66	6	2	8	6	10
	PRR (95%CI)	0.42 (0.39-0.46)	0.22 (0.19-0.24)	0.51 (0.49-0.52)	0.44 (0.42-0.45)	0.27 (0.19-0.39)	0.21 (0.07-0.60)	0.19 (0.15-0.25)	0.19 (0.13-0.27)	0.17 (0.14-0.21)
	n=29359	240	299	475	512	74	32	141	107	195
ENZ	n=29359	240	299	475	512	74	32	141	107	195
	PRR (95%CI)	2.36 (2.19-2.54)	4.64 (4.16-5.18)	1.97 (1.91-2.04)	2.29 (2.21-2.37)	3.64 (2.56-5.18)	4.72 (1.67-13.37)	5.20 (4.01-6.73)	5.26 (3.73-7.43)	5.75 (4.68-7.07)

- El meta-análisis muestra que tanto AAP como ENZ presentan un incremento significativo en el RR de caídas al compararlos con sus respectivos grupo control (Tabla 1, Figuras 2, 7).
- Los pacientes tratados con ENZ presentan un riesgo significativamente mayor de padecer cefaleas (RR 1,70 (1,31-2,19), mareos [RR 1,34 (1,02-1,77)], SPI [RR 5,87 (2,05-16,78)], ansiedad [RR 1,52 (1,04-2,23)] e insomnio [RR 1,45 (1,09-1,91)] que su grupo control (Tabla 1, Figuras 6, 8-10). No se observaron diferencias significativas en relación con estas RAS, al comparar pacientes tratados con AAP con su grupo control (Tabla 1, Figuras 1, 3-5).
- En EudraVigilance, el total de presuntas RAS reportadas asociadas a AAP, desde su comercialización en septiembre de 2011 hasta agosto de 2017, fueron 8.660 (Tabla 2).
- El total de presuntas RAS reportadas asociadas a ENZ, desde su comercialización en julio 2013 a agosto de 2017, fueron 29.359 (Tabla 2).
- Las presuntas RAS observadas asociadas a ENZ reportadas en la vida real en EudraVigilance, fueron mayores en todas las variables analizadas que las presuntas RAS reportadas asociadas a AAP (Tabla 2).
- Todos los PRR calculados relacionados con AAP fueron <1 (Figura 11, Tabla 2), lo que significa que tiene una tasa de reporte de las presuntas RAS analizadas, menor que otros fármacos dentro de la misma área terapéutica (en este caso, ENZ). Los PRR calculados en el caso de ENZ fueron >1 (Tabla 2).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Meta-análisis

- En los cuatro ensayos clínicos, las RAS fueron reportadas usando distintas versiones de NCI CTCAE Reporting System (versión 3.0 para AAP y v.4.02 para ENZ).
- Posibles sesgos debido a las diferencias en la duración del tratamiento, el número de pacientes, las características basales de los mismos y los comparadores utilizados en cada estudio.

EudraVigilance

- Quedan excluidos los informes en los que un medicamento o principio activo autorizado se incluye como medicamento concomitante¹¹.
- La información de esta web está relacionada con los efectos que se han observado después de la administración de un medicamento o el tratamiento con el mismo. No obstante, estos presuntas RAS pueden no estar relacionados o no ser producidos por el medicamento¹².
- Esta información no se puede usar para determinar la probabilidad de experimentar un efecto secundario. Hay que tener en cuenta otra información, como cuantas personas toman el medicamento y cuánto tiempo lleva en el mercado¹².
- AAP lleva en el mercado casi dos años más que ENZ.

CONCLUSIÓN

- Este análisis sugiere que algunas reacciones adversas neuropsiquiátricas son más frecuentes en pacientes tratados con ENZ al compararlo con su grupo control que en los pacientes tratados con AAP al compararlo con su grupo control.
- Las presuntas RAS totales reportadas en EudraVigilance son menores para AAP que para ENZ. Estos datos observados en EudraVigilance son consistentes con los resultados observados en el meta-análisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Parimi, S., *et al.* Poster ESMO, 2016.
- Fizazi, K., *et al.* The lancet oncology, 13: 983-92, 2012.
- Pym, C., *et al.* Lancet Oncology, 16: 152-60, 2015.
- Beer, T.M., *et al.* Eur Urol (Supplementary material), 2016.
- Scher, H., *et al.* N Engl J Med, 367: 1187-97, 2012.
- Ruiz, P., *et al.* Poster ESMO, 2016.
- Base de datos europea de presuntas reacciones adversas. <http://www.adreptools.eu/es/index.html>.
- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. <http://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>.
- Base de datos europea de presuntas reacciones adversas. http://www.adreptools.eu/es/data_source.html.
- Guideline on the use of statistical signal detection methods in the EudraVigilance data analysis system. Doc. Ref. EMEA/106464/2006, 2006.
- Interpretación de PRR. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011437.pdf.
- Base de datos europea de presuntas reacciones adversas. http://www.adreptools.eu/es/understanding_reports.html.

AGRADECIMIENTOS:

Eva Andrés, Dros, en Estadística por PÉRTICA, por su colaboración. Este estudio está financiado por Janssen-Cilag, S.A, Spain

