

## Jevtana® mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en fase avanzada

**- Publicación en The Lancet de los datos decisivos de fase III de un ensayo internacional -**

**París (Francia) – 1 de octubre de 2010** - Sanofi-aventis (EURONEXT: SAN y NYSE: SNY) anuncia que los datos del ensayo de fase III TROPIC, en los que la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha basado su decisión para autorizar la comercialización de Jevtana® (cabazitaxel) solución inyectable, en junio de 2010, han sido publicados en el número del 2 de octubre de *The Lancet*, en un artículo titulado « *Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial* » (Ensayo randomizado abierto sobre el tratamiento con prednisona más cabazitaxel o mitoxantrona del cáncer de próstata hormono-resistente en fase metastásica tras fracaso de un tratamiento con docetaxel).

Los datos demuestran que Jevtana® en combinación con prednisona reduce un 30% el riesgo de mortalidad, en personas afectadas por cáncer de próstata hormono-resistente cuya enfermedad ha evolucionado tras recibir quimioterapia con docetaxel.

“ Para nosotros, es un orgullo haber participado en el desarrollo de este medicamento, que ofrece una nueva esperanza a los pacientes con cáncer de próstata en fase avanzada y para los que no existen más opciones terapéuticas “, comentó Johann de Bono, M.D., investigador del ensayo del Instituto de Investigación sobre el Cáncer y de la *Royal Marsden NHS Foundation Trust* de Londres (Reino Unido). “ Se trata de uno de los escasos medicamentos que ha demostrado prolongar la supervivencia en hombres afectados por cáncer de próstata en fase avanzada “.

El tratamiento hormonal suele ser el primer tratamiento administrado a los pacientes con cáncer de próstata metastático. Los pacientes que no responden al tratamiento hormonal reciben generalmente quimioterapia, tratamiento de referencia desde hace 10 años. Sin embargo, algunos de ellos desarrollan una resistencia a la quimioterapia y su enfermedad continúa evolucionando. Antes de Jevtana®, no existía ningún otro tratamiento de segunda línea que permitiera mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente. La combinación de Jevtana® y prednisona es el primer y único tratamiento que ha mostrado un beneficio significativo en cuanto a supervivencia, en pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente tratados anteriormente con quimioterapia con docetaxel para esta indicación.

“ La división de Oncología de sanofi-aventis aborda el cáncer en todos sus frentes, con el fin de descubrir nuevas soluciones capaces de modificar la vida de los pacientes “, comentó Debasish Roychowdhury, M.D., Vicepresidente Senior de la División de Oncología de sanofi-aventis. “ La publicación de los resultados en *The Lancet* subraya la importancia de este estudio pivotal, primero que demuestra una superioridad en cuanto a supervivencia global, en pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente cuya enfermedad ha evolucionado tras un tratamiento con docetaxel “.

Los resultados del ensayo TROPIC demostraron que la combinación de Jevtana® y prednisona reduce significativamente el riesgo de mortalidad, un 30 % [HR=0,70 (IC de 95 %: 0,59-0,83); p<0,0001], ofreciendo

una mejora clínicamente significativa de la supervivencia global mediana; 15,1 meses frente a 12,7 meses, en el grupo que recibió tratamiento combinado de prednisona y mitoxantrona. Asimismo, los pacientes tratados con Jevtana® y prednisona consiguieron un aumento significativo de la supervivencia mediana sin enfermedad (2,8 meses frente a 1,4 meses, en pacientes tratados con mitoxantrona y prednisona) [HR=0,74 (IC de 95 %: 0,64-0,86); p<0,0001]. Además, los pacientes del grupo tratado con la combinación de Jevtana® y prednisona presentaron una tasa de respuesta tumoral significativamente superior (14,4 [IC de 95 %: 9,6-19,3; p<0,001]) que aquellos tratados con mitoxantrona más prednisona (4,4 [IC de 95 %: 1,6-7,2; p<0,001]), así como una mejoría significativa del tiempo mediano hasta la evolución del tumor (8,8 meses frente a 5,4 meses; [HR=0,61 (IC de 95 %: 0,49-0,76); p<0,001]).

En el ensayo TROPIC, las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes consistieron en neutropenia, leucopenia y anemia. La reacción adversa no hematológica de grado 3 o superior más frecuente fue la diarrea, que se trató adecuadamente. Se observaron raros casos de neuropatía periférica de grado 3 (observados en tres [1 %] de los pacientes de cada grupo). En el grupo Jevtana®, las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión del tratamiento fueron la neutropenia y la insuficiencia renal. Las suspensiones del tratamiento provocadas por reacciones adversas al medicamento afectaron al 18 % de los pacientes tratados con Jevtana® y al 8 % de los pacientes tratados con mitoxantrona. Los casos de mortalidad debidos a otras causas diferentes a la evolución de la enfermedad, en los 30 días posteriores a la administración de la última dosis del medicamento durante el ensayo, fueron 18 (5 %), en los pacientes tratados con Jevtana® y 3 (inferior al 1 %), en los pacientes tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas mortales más frecuentes en pacientes tratados con Jevtana® consistieron en neutropenia y sus complicaciones clínicas [sepsis] (n=7), y en trastornos de la función cardíaca (n=5). Se observó un caso de mortalidad, debido a una deshidratación provocada por diarreas y un desequilibrio electrolítico.

### **A propósito del ensayo TROPIC**

El ensayo TROPIC fue realizado en 146 centros clínicos de 26 países diferentes, entre los que figura Estados Unidos. En este ensayo clínico randomizado de fase III, realizado con el objetivo de recopilar datos clínicos para incluirlos en el dossier de registro de cabazitaxel, participaron 755 pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente cuya enfermedad había evolucionado, a pesar de haber sido tratados anteriormente con quimioterapia con docetaxel.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo cabazitaxel más prednisona/prednisolona o al grupo mitoxantrona más prednisona/prednisolona (378 y 377 pacientes, respectivamente), por un máximo de 10 ciclos de tratamiento. La variable de evaluación principal fue la supervivencia global. Las variables de evaluación secundarias consistieron en la supervivencia sin enfermedad, la tasa de respuesta tumoral, la evolución tumoral, la respuesta ante el nivel de PSA (antígeno prostático específico), el aumento del nivel de PSA, la respuesta al dolor y el aumento del dolor. La evolución de la enfermedad venía determinada por el avance del tumor, el aumento del nivel de PSA o el aumento del dolor. Otras de las variables de evaluación secundarias fueron la seguridad general de cabazitaxel más prednisona, el perfil farmacocinético de cabazitaxel y de sus metabolitos en esta población de pacientes, y los efectos de la prednisona en la farmacocinética de cabazitaxel.

Los datos del ensayo TROPIC fueron presentados, por primera vez, en el Simposio de Cánceres Genito-Urinaros 2010 de la *American Society for Clinical Oncology* (ASCO).

### **A propósito de Jevtana® (cabazitaxel) solución inyectable**

Jevtana®, inhibidor de los microtúbulos, está autorizado en combinación con prednisona en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático hormono-resistente tratados anteriormente con quimioterapia con docetaxel. Jevtana se administra mediante perfusión intravenosa. En noviembre de 2009, la FDA concedió a Jevtana una revisión acelerada (« fast track »). La solicitud de comercialización, concluyó en marzo de 2010 y se le concedió la condición de revisión prioritaria (« priority review ») en abril de 2010. Jevtana fue autorizado antes de transcurridos tres meses. En la actualidad, el dossier de registro de Jevtana está siendo evaluado por otros organismos regulatorios, entre los que figura la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

## ADVERTENCIA

- Se han observado casos de mortalidad por neutropenia. Para vigilar la aparición de casos de neutropenia, es necesario realizar un control frecuente de la fórmula sanguínea a todos los pacientes tratados con JEVTANA®. JEVTANA® no debe ser administrado a pacientes cuyo número de neutrófilos sea  $\leq 1500/\text{mm}^3$ .
- Pueden observarse reacciones de hipersensibilidad graves y rash/eritema, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones graves requieren la suspensión inmediata de la perfusión de JEVTANA® así como el inicio de un tratamiento sintomático. Los pacientes deben recibir premedicación.
- JEVTANA® no debe administrarse a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a JEVTANA® o a otros medicamentos que contengan polisorbato 80.

## CONTRAINDICACIONES

- JEVTANA® no debe administrarse a pacientes cuyo número de neutrófilos sea  $\leq 1500/\text{mm}^3$ .
- JEVTANA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave al cabazitaxel o a otros medicamentos que contengan polisorbato 80.

## ADVERTENCIA Y PRECAUCIÓN DE USO

- Se han observado casos de mortalidad por neutropenia:
  - Vigilar frecuentemente la fórmula sanguínea para determinar si es necesario iniciar un tratamiento con G-CSF y (o) modificar la dosis.
  - Se debe administrar un tratamiento profiláctico primario con G-CSF, a pacientes que presenten importantes factores clínicos de riesgo.
- Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves:
  - Administrar premedicación con corticoides y antagonistas H2.
  - Suspender la perfusión inmediatamente, en caso de reacción de hipersensibilidad y tratar conforme a las indicaciones.
- Se han observado casos de mortalidad asociados a la diarrea:
  - Rehidratar y tratar con antieméticos y antidiarréicos, dependiendo del caso.
  - En caso de diarrea de grado  $\geq 3$ , modificar la dosis.
- Se han observado casos de insuficiencia renal, algunos de ellos mortales. Determinar la causas y administrar un tratamiento agresivo.
- Los pacientes mayores de 65 años tienen más posibilidades de morir por causas no relacionadas con la evolución de la enfermedad ni con determinadas reacciones adversas, incluida la neutropenia y la neutropenia febril. Estos pacientes deben ser sometidos a una atenta vigilancia.
- Los pacientes que presentaron insuficiencia hepática fueron excluidos del ensayo clínico randomizado:
  - Probablemente, la insuficiencia hepática aumenta las concentraciones de JEVTANA®.
  - JEVTANA® no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática.
  - JEVTANA® puede ser nocivo para el feto, en caso de que se administre a mujeres embarazadas.
  - No se ha realizado ningún ensayo concreto y bien controlado con mujeres embarazadas tratadas con JEVTANA®.

## REACCIONES ADVERSAS

- En el ensayo, se observaron casos de mortalidad no relacionados con la evolución de la enfermedad a los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del medicamento, en 18 (5 %) de los pacientes tratados con JEVTANA® y en 3 (< 1 %) de los pacientes tratados con mitoxantrona. Las reacciones adversas mortales más frecuentes observadas en los pacientes tratados con JEVTANA® consistieron en infecciones (n=5) y en insuficiencia renal (n=4).
- Las reacciones adversas de grado 1-4 más frecuentes ( $\geq 10$  %) fueron las siguientes: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, fatiga, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, hematuria, dorsalgia, anorexia, neuropatía periférica, pirexia, disnea, disgeusia, tos, artralgia y alopecia.
- Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes ( $\geq 5$  %) observadas en los pacientes tratados con JEVTANA® fueron las siguientes: neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, fatiga y astenia.

Rogamos consulten el prospecto completo de Jevtana, especialmente el apartado **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO** (en un recuadro negro) en: <http://products.sanofiaventis.us/jevtana/jevtana.pdf>.

### **Incidencia del cáncer de próstata**

El cáncer de próstata, tercer tipo de cáncer en el mundo, en cuanto a incidencia, y sexto, en cuanto a mortalidad, es la segunda causa de mortalidad por cáncer en Estados Unidos, en el varón, tras el cáncer de pulmón. En 2009, en EEUU, se observaron 192.000 nuevos casos y 27.000 casos de mortalidad. En muchos pacientes, el cáncer continúa avanzando a pesar de un tratamiento anterior en el que se ha practicado una castración quirúrgica y (o) química, seguida de quimioterapia. El cáncer de próstata metastásico es un tipo de cáncer que se ha propagado a los ganglio linfáticos o a otros órganos, principalmente a los huesos. El cáncer de próstata hormono-resistente u hormono-refractario es un tipo de cáncer que continúa avanzando a pesar de la supresión de las hormonas masculinas (castración química) que fomentan el crecimiento de las células cancerosas. Aproximadamente, en el 10% - 20 % de los pacientes, el diagnóstico se realiza cuando el cáncer ya ha sufrido una metástasis.

### **A propósito de sanofi-aventis Oncología**

La División de Oncología de sanofi-aventis, creada en marzo de 2010, se centra en el cáncer en todos sus frentes y su misión es ofrecer soluciones a necesidades médicas no satisfechas y destinadas a un amplio abanico de pacientes. Gracias a un exhaustivo conocimiento de los mecanismos que permiten que el cáncer se desarrolle, avance y se propague, y a la identificación de las dianas científicas más prometedoras a la vanguardia del proceso de I+D, sanofi-aventis Oncología utiliza enfoques innovadores para ofrecer medicamentos adaptados al perfil de los pacientes.

En la actualidad, la División cuenta con 10 compuestos en fase de desarrollo. Dichos fármacos, representativos de una amplia gama de agentes innovadores y dotados de diferentes mecanismos de acción, son principalmente agentes citotóxicos, agentes antimetabólicos, anti-angiogénicos y antivascuales, anticuerpos monoclonales y vacunas anticancerosas, así como tratamientos paliativos. Actualmente, cuatro de estos compuestos están siendo evaluados en ensayos clínicos fase III en el tratamiento de diferentes tumores sólidos y hematológicos.