

## RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

### Ensayo clínico de ácido zoledrónico en hombres con cáncer de próstata sensible a castración y con metástasis óseas.

Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). J Clin Oncol. 2014 Apr 10;32(11):1143-50.

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **CrCl:** aclaramiento de creatinina; **DE:** desviación estándar; **Escala ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group): escala funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este; **EREs:** eventos relacionados con el esqueleto **HR:** hazard ratio **IC:** intervalo de confianza; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Nosotros calculamos e informamos las medidas del efecto hasta RAR y NNT desde los HR, si los proporcionan los investigadores, y, si no lo proporcionan, calculamos los RR, RAR y NNT por incidencias acumuladas. Salvo que indiquemos otro porcentaje, los intervalos los calculamos para una confianza del 95%. La calculadora está disponible en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_dicot.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls)

## I. INTRODUCCIÓN.

Las metástasis óseas son una causa importante de morbilidad en los hombres con cáncer de próstata. La mayoría de los hombres con cáncer de próstata letal desarrollan metástasis óseas y el hueso es a menudo el sitio dominante o único de la enfermedad metastásica. Las metástasis óseas se asocian con “eventos relacionados con el esqueleto [EREs]” que incluyen las fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, y la necesidad de cirugía o terapia de radiación al hueso. La destrucción ósea mediada por los osteoclastos es el mecanismo patológico clave de los eventos óseos en cáncer de próstata y otros tumores malignos.

El ácido zoledrónico es un bifosfonato, potente inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo en 643 hombres con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas, zoledrónico se asoció con una disminución de la tasa de eventos óseos en 15 meses (33% vs 44%,  $p=0,02$ ) y un aumento del tiempo para el primer evento óseo (500 vs 329 días,  $p=0,011$ ).

Zoledrónico se utiliza a menudo para tratar a los hombres con cáncer de próstata metastásico, sensible a castración, aunque su eficacia y seguridad en este entorno es desconocido. Es importante caracterizar sus posibles beneficios y daños en la enfermedad sensible a la castración porque la duración de la respuesta a la terapia de bloqueo de andrógenos es larga y zoledrónico tiene efectos adversos (incluyendo insuficiencia renal y osteonecrosis de la mandíbula) que parecen relacionados con la exposición acumulativa al fármaco.

## II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO:** En hombres con cáncer de próstata sensible a la castración, comparar los beneficios y riesgos añadidos de la administración temprana de zoledrónico frente a la administración iniciada tras la progresión de la enfermedad resistente a la castración.

**Duración planificada:** 36 meses.

### B) TIPO DE ESTUDIO.

El diseño es de un estudio aleatorizado y controlado (placebo), con una significación estadística de 0,05 para una cola (equivalente a 0,1 para dos colas) y una potencia estadística del 83,5%, para detectar una reducción desde el 78,10% de primeros eventos relacionados con el esqueleto esperados en 36 meses en el grupo de control hasta el 68,9% esperados en el grupo de zoledrónico, lo que equivale a un HR = 0,7. Con estos requisitos el tamaño de muestra es de 638 pacientes (319 por grupo).

Para las diferencias de supervivencia los autores utilizaron el análisis de Kaplan Meier, calculando la significación estadística mediante el test de log-rank. Y para sintetizar el resultado en un valor, calcularon el HR y sus intervalos de confianza al 95% mediante el modelo de regresión logística de Cox (cuyo resultado será válido sólo si las funciones de riesgo de ambos grupos muestran ser proporcionales).

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de personas necesario de cada uno de los grupos			
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES		Seguimiento proyectado para el % de eventos esperados en 36 meses	
% RA control	78,1%	qA	0,219
% RA intervención	68,9%	qB	0,311
pM (=proporción Media)	0,735	qM	0,265
Para un error alfa	10,0%	=> z α/2 =	1,645
Para un error beta	16,5%	=> z B =	0,974
Numerador	2,671	Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
Denominador	0,008	249	Nº eventos esperados en el grupo control
n (cada grupo) =	319	220	Nº eventos esperados en el grupo intervención
2n (total) =	638	469	Suma de los eventos
Si = Sc <sup>HR</sup>		RAC/año	78,1%
1-RAi = (1-RAC) <sup>HR</sup>		HR =	0,77
RAi = 1 - (1-RAC) <sup>HR</sup>		RAC =	78,1% en 1,000 años
		RAi =	68,9%

### C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**1º Criterios de inclusión:** Pacientes varones mayores de 18 años con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata, más: **1)** al menos una metástasis ósea diagnosticada mediante imágenes radiográficas (gammagrafía ósea, resonancia magnética, tomografía computarizada o radiografías simples); **2)** estatus funcional 0 a 2 según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); **3)** aclaramiento de creatinina > 30 ml / min; **y 4)** haber recibido en los 6 meses antes terapia continua de bloqueo de andrógenos (orquiectomía bilateral, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina y/o antiandrógenos) y continuar la terapia de bloqueo de andrógenos durante todo el estudio (si la terapia había sido intermitente, no eran elegibles).

**2º Criterios de exclusión:** **1)** Radioterapia dentro de 4 semanas, tratamiento previo con un bifosfonato o con radiofármacos; **2)** haber recibido terapia de bloqueo de andrógenos en cualquier momento hace más de 6 meses, salvo que la hubieran recibido, siempre y cuando la terapia hubiera durado =< 6 de meses y hubiera sido completada hace más de 6 meses; **3)** calcio corregido menor de 8 y mayor de 11,6 mg/dl.

### D) VARIABLES DE MEDIDA.

**1º Variables primarias:** Tiempo hasta el primer “evento relacionado con el esqueleto”, que incluye “radiación del hueso (incluido el uso de radiofármacos para el hueso), fractura clínica, compresión de la médula espinal, cirugía de hueso, o muerte como resultado de cáncer de próstata”.

**2º Variables secundarias:** 1) Supervivencia global; 2) Supervivencia libre de progresión, definida como intervalo entre la fecha de aleatorización y el primer evento de “progresión ósea, progresión del PSA, o muerte”; y 3) Seguridad (efectos adversos).

### III. LO CONSEGUIDO.

#### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, estratificado por: 1) estatus funcional de 0 a 2 según la escala ECOG, 2) previo evento relacionado con esqueleto (sí o no), y 3) fosfatasa alcalina mayor o menor al límite superior normal.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** No se especifica, suponemos que sí.

**3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) **Grupo de intervención:** Zoledrónico, 323 pacientes.

b) **Grupo de control:** Placebo, 322 pacientes.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Las características demográficas y clínicas estaban equilibradas en general, tal y como se resume a continuación. Mediana de **edad** 66,2 años (IQR 60-73), Raza blanca 80%. **Puntuación Gleason** 0-4: 1%, 5-7: 36%, 9-10: 58%, desconocida 5%. **Terapia previa:** Prostatectomía 17%, Radioterapia de próstata 17%, Terapia de bloqueo de andrógenos 5.3%. **Tipo de terapia de bloqueo de andrógenos** en el reclutamiento: Orquiectomía 3%, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina sólo 26%, agonista de la hormona liberadora de gonadotropina y antiandrógenos 67%. **Metástasis en:** Hueso 96%, SNC (excluyendo cerebro) 0,3%, Hígado 2,5%, Pulmón 4%, Pleura 0,8%, Tejidos blandos 9%, Otros 17%. **Estatus funcional de 0 a 2 según la escala ECOG:** 0: 64%; 1: 33%, 2: 4%, Algún evento relacionado con el esqueleto previamente 13%. **VARIABLES DE LABORATORIO** (en medianas): Hemoglobina 16,7 mg/dL; Calcio 9,3 mg/dL; Creatinina 1 mg/dL; LDH 167 U/L; Fosfatasa alcalina 117 U/L; PSA 6,9 ng/mL.

**5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí, sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Aunque no lo especifican suponemos que sí.

#### B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

**1º Pauta de tratamientos y cuidados:** Los pacientes recibieron en infusión intravenosa la dosis de zoledrónico o placebo en 15 minutos, cada 4 semanas. La dosis de zoledrónico o placebo fue escalonada en función del aclaramiento de creatinina (CrCl): a) 4 mg, si el CrCl > 60 mL/min; b) 3,5 mg, si el CrCl 60-50 mL/min; c) 3,3 mg, si el CrCl 49-40 mL/min; y d) 3 mg, si el CrCl 39-30 mL/min. Esta medicación se mantuvo hasta **progresión de la enfermedad**, consistente en nueva metástasis ósea o progresión del PSA (definida como tres subidas consecutivas con al menos 2 semanas de separación en las mediciones y al menos un valor de PSA > 4 ng/ml). En la progresión de la enfermedad, los pacientes comenzaron en abierto con zoledrónico cada 3 semanas. Este tratamiento se continuó hasta la aparición del primer evento relacionado con el esqueleto.

Los pacientes continuaron la terapia de bloqueo de andrógenos estándar durante todo el estudio, y fueron instruidos para tomar suplementos de calcio (500 mg diarios) y vitamina D (400 a 00 UI).

Todos fueron evaluados en cada ciclo de tratamiento (cada 4 semanas durante el tratamiento ciego, y cada 3 semanas durante el tratamiento abierto). Las gammagrafías óseas se hicieron antes del reclutamiento, no se requirieron valoraciones radiológicas en estudio y el PSA se midió en cada ciclo.

**2º Tiempo de seguimiento conseguido:** La mediana de tiempo en el estudio fue 11,8 meses en el grupo de zoledrónico y 13,6 meses en el grupo placebo, pero no informan del rango alrededor de ambas medianas, con lo que no podemos estimar bien el tiempo de seguimiento.

**3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** El estudio se interrumpió prematuramente porque el patrocinador dejó de proporcionar los fármacos de estudio, al alcanzarse los 147 y 152 eventos relacionados con el esqueleto en ambos grupos. No obstante, suponemos que el patrocinador debió de basarse en el resultado de la función de gasto de Lan y DeMets, al obtenerse la no diferencia entre zoledrónico y placebo para la alfa específica en ese período de corte.

**4º Abandonos del tratamiento por efectos adversos:** Hubo 65/323 (20,12%) en el grupo de zoledrónico frente a 38/322 (11,8%) en el grupo de placebo, RR 1,71 (1,18-2,47); RAR -8,32% (-13,97% a -2,69%) y **NND 12 (7 a 37)**.

**5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Los autores utilizaron el criterio por intención de tratar en el análisis de todas las variables, salvo para la toxicidad.

### C) RESULTADOS.

**1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:** Adjuntamos esta misma tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

**2º Efectos adversos:** Los mostramos en la tabla de resultados.

**3º Variables intermedias y/o de laboratorio:** Las mostramos en la tabla de resultados.

**4º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?:** Los investigadores no lo especifican, a pesar de que hubiera sido conveniente haber estimado la probabilidad de efectos adversos asociados a zoledrónico, dado que hubo un exceso estadísticamente significativo entre el 20,12% de pacientes que abandonaron el fármaco de estudio en el grupo de zoledrónico frente al 11,8% en el grupo de placebo.

## IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

### A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: <b>Sí.</b></p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: <b>Sí.</b></p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: <b>Sí.</b></p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: <b>Sí.</b></p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? <b>Sí.</b> ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: <b>Aunque no lo especifican, suponemos que sí.</b></p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: <b>No.</b></p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos?: <b>Sí.</b> ¿Y las pérdidas?: <b>Sí.</b></p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?: <b>Sí.</b></p>
---

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja: a) por la parada prematura del estudio; b) por no informar correctamente del tiempo de seguimiento alcanzado (pues no especificaron el rango alrededor de mediana en el tiempo de seguimiento); y c) el significativamente mayor número de abandonos de zoledrónico que de placebo, pues hubo 65/323 (20,12%) en este grupo frente a 38/322 (11,8%) en el grupo de placebo, RR 1,71 (1,18-2,47); RAR -8,32% (-13,97% a -2,69%) y **NND 12 (7 a 37)**.

**B) CONFLICTOS DE INTERESES.** El laboratorio patrocinador proporcionó el fármaco del estudio y el apoyo financiero.

## V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables de eficacia: a) Primer "evento relacionado con el esqueleto"; b) Mortalidad, ni c) Primer evento de [Progresión ósea, Progresión del PSA, o Muerte].

Contando con que hubo un significativamente mayor porcentaje de abandonos de zoledrónico (20,12%) que de placebo (11,8%), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los eventos adversos graves o amenazantes de la vida: a) Totales; b) Osteonecrosis; c) Hipocalcemia; d) Dolor; e) Elevación de creatinina; f) Hipofosfatemia; y g) Efectos adversos gastrointestinales.

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para **pacientes con cáncer de próstata sensible a castración con metástasis óseas, de 66 años (IQR 60-73), con estatus funcional 0 ó 1 en la escala ECOG y una puntuación Gleason > 4, que están o comienzan tratamiento de bloqueo de andrógenos**, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de añadir ácido zoledrónico al tratamiento.

Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables de eficacia: a) Primer "evento relacionado con el esqueleto"; b) Mortalidad, ni c) Primer evento de [Progresión ósea, Progresión del PSA, o Muerte].

Contando con que hubo un significativamente mayor porcentaje de abandonos de zoledrónico (20,12%) que de placebo (11,8%), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los eventos adversos graves o amenazantes de la vida: a) Totales; b) Osteonecrosis; c) Hipocalcemia; d) Dolor; e) Elevación de creatinina; f) Hipofosfatemia; y g) Efectos adversos gastrointestinales.

**B) INCONVENIENTES:** Administración del zoledrónico en infusión intravenosa cada 4 (ó 3) semanas, y los requisitos previos para recibirla.

**C) COSTES:** El PVL+IVA de un vial de 4 mg (de uso en oncología) de 320 euros.

**Pacientes con cáncer de próstata sensible a castración con metástasis óseas, de 66 años (IQR 60-73), con estatus funcional 0 ó 1 en la escala ECOG y una puntuación Gleason > 4, que están o comienzan terapia de privación de andrógenos.**

**Smith MR. J Clin Oncol. 2014;32(11):1143-50. ECA zoledrónico vs placebo, mediana de seguimiento global 12,7 meses.**

CÁLCULOS EN TIEMPO HASTA EL PRIMER EVENTO	Grupo Zoledrónico, % eventos	Grupo Placebo, % eventos	Medidas del efecto calculadas desde los HR proporcionados por los investigadores.			Potencia calculada por incidencias acumuladas
			HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Mortalidad	42,7%	46,9%	0,88 (0,7-1,12)	4,19% (-3,88% a 11,1%)	24 (9 a -26)	20,76%
Primer evento de [Progresión ósea, Progresión del PSA, o Muerte]	67,2%	71,4%	0,89 (0,74-1,07)	4,22% (-2,4% a 11%)	24 (9 a -42)	38,51%
CÁLCULOS POR INCIDENCIAS ACUMULADAS	Grupo Zoledrónico, Nº eventos (%)	Grupo Placebo, Nº eventos (%)	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas, cuya mediana de seguimiento global fue de 12,7 meses.			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Primer "evento relacionado con el esqueleto" (*)	147/323 (45,5%)	152/322 (47,2%)	0,96 (0,82-1,14)	1,69% (-5,94% a 9,36%)	59 (11 a -17)	6,32%
EFECTOS ADVERSOS GRAVES O AMENAZANTES DE LA VIDA						
Total de efectos adversos graves o amenazantes de la vida	45/323 (14%)	39/322 (12%)	1,17 (0,78-1,74)	-2,00% (-7,23% a 3,23%)	-50 (31 a -14)	11,42%
Osteonecrosis grave	10/323 (3,2%)	6/322 (1,9%)	1,68 (0,63-4,52)	-1,3% (-3,89% a 1,43%)	-77 (70 a -26)	18,08%
Hipocalcemia grave o amenazante de la vida	7/323 (2,2%)	3/322 (0,9%)	2,33 (0,61-8,92)	-1,24% (-3,33% a 1,09%)	-81 (92 a -30)	24,54%
Dolor grave	9/323 (2,8%)	7/322 (2,2%)	1,28 (0,48-3,4)	-0,61% (-3,21% a 2,06%)	-163 (49 a -31)	7,22%
Elevación grave de creatinina	2/323 (0,6%)	2/322 (0,6%)	1 (0,14-7,03)	0% (-1,67% a 1,67%)	52003 (60 a -60)	2,52%
Hipofosfatemia grave	8/323 (2,5%)	5/322 (1,5%)	1,6 (0,53-4,82)	-0,92% (-3,29% a 1,57%)	-108 (64 a -30)	13,04%
Efectos adversos gastrointestinales graves	2/323 (0,6%)	1/322 (0,3%)	1,99 (0,18-21,88)	-0,31% (-1,8% a 1,32%)	-324 (76 a -55)	8,33%

(\*) "Evento relacionado con el esqueleto" incluye: "radiación del hueso (incluido el uso de radiofármacos para el hueso), fractura clínica, compresión de la médula espinal, cirugía de hueso, o muerte como resultado de cáncer de próstata".